

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg im Breisgau
Direktor: Prof. Dr.med. Dr.h.c. Ludwig Heilmeyer

DER EINFLUSS VON INSULIN AUF DIE KONZENTRATIONSÄNDERUNG
EINIGER METABOLITE DES KOHLEHYDRATSTOFFWECHSELS DER ISOLIERT
DURCHSTRÖMTEN RATTENLEBER VON NORMALEN UND DIABETISCHEN TIEREN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

H o h e n M e d i z i n i s c h e n F a k u l t ä t

der

Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg im Breisgau

Vorgelegt

von

Wolfram Dräger

aus

München

1965

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg im Breisgau
Direktor: Prof. Dr.med. Dr.h.c. Ludwig Heilmeyer

DER EINFLUSS VON INSULIN AUF DIE KONZENTRATIONSÄNDERUNG
EINIGER METABOLITE DES KOHLEHYDRATSTOFFWECHSELS DER ISOLIERT
DURCHSTRÖMTEN RATTENLEBER VON NORMALEN UND DIABETISCHEN TIEREN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

H o h e n M e d i z i n i s c h e n F a k u l t ä t

der

Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg im Breisgau

Vorgelegt

von

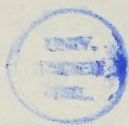
Wolfram Dräger

aus

Radolfzell

1965

Dekan: Prof.Dr.H.Holzer
Referent: Prof.Dr.W.Creutzfeldt



Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK	4
ERGEBNISSE	11
DISKUSSION	22
ZUSAMMENFASSUNG	33
LITERATURVERZEICHNIS	34
ANHANG (Tabellen 1-18)	

Verwendete Abkürzungen:

ADP	Adenosin-5-diphosphat
ATP	Adenosin-5-triphosphat
Acetyl-S-CoA	Acetyl-coenzym A
DPN	Diphosphopyridinnukleotid, oxydiert
DPNH	Diphosphopyridinnukleotid, reduziert
α -Amino-N	α -Aminostickstoff
LDH	Laktatdehydrogenase
L/P-Quotient	Laktat/Pyruvat-Quotient



Digitized by the Internet Archive
in 2026

E I N L E I T U N G

=====

Seit der Entdeckung des Insulins und seiner klinischen und experimentellen Anwendung ging man der Frage nach, in wieweit der Stoffwechsel der Leber durch dieses Hormon beeinflusst wird. O. MINKOWSKY (40) war einer der ersten, der durch Forschung über die Beziehungen des Insulinmangels und des Glykogengehaltes der Leber eine Aufklärung über den Wirkungsmechanismus von Insulin zu finden suchte. In der Forschung über die Wirkung von Insulin an der Leber gibt es im wesentlichen zwei Wege. Die Untersuchung in vivo, die insbesondere dadurch begrenzt ist, als Interferenzen mit anderen Regulationen des Organismus nicht auszuschliessen sind. In vitro-Experimente wurden besonders an Lebergewebsschnitten, an Homogenaten von Lebergewebe und an Perfusionssystemen des isolierten Organs ausgeführt. Der Vorteil der letzteren Methode besteht darin, einmal den Gesetzen der Physiologie einigermaßen gerecht zu werden, zum anderen ist es möglich, Interferenzen mit anderen den Stoffwechsel des Organes beeinflussenden Substanzen auszuschliessen.

Die grosse Zahl der Veröffentlichungen, die sich mit den Stoffwechseldefekten der diabetischen Leber und ihrer Reversibilität durch Insulin beschäftigen, deutet an, dass der Wirkungsmechanismus, den das Insulin auf die Leber ausübt, sehr komplexer Natur ist. Die Erforschungen über den Wirkungsmechanismus des Insulins erstrecken sich dabei auf die verschiedensten Teile des Stoffwechsels. Viele Untersuchungen dienten der Frage, welche Beziehungen zwischen Insulin und dem Glukosehaushalt der Säugetierleber bestehen. Dabei wurde besonder der Wirkung von Insulin auf den Glukoseoutput der Leber nachgegangen. (36,51,37,32). Die widersprechenden Ergebnisse wurden sodann mit Hilfe von Isotopenversuche zu klären versucht (9,18,58,8,17).

Der Glykogenhaushalt der Leber war ein weiterer Ausgangspunkt, dem Mechanismus der Insulinwirkung näher zu kommen (51,68,2,45,35).

Da der Insulineffekt auf den Glukosehaushalt der Leber nur sehr gering ist, ganz im Gegensatz zu anderen Geweben wie zum Beispiel beim Muskel, ging man daran, die Störungen des diabetischen Stoffwechsels der Leber und deren Aufhebung durch Insulin in intermediären Metabolitblöcken zu suchen. So konnten STETTEN und KLEIN (55) durch Isotopenversuche nachweisen, dass die Umwandlung von Glukose in Fett im Diabetes gestört ist. Diese heute als eine der typischen Merkmale des diabetischen Stoffwechsels geltende Tatsache war Ausgangspunkt, den Wirkungsmechanismus des Insulins u.a. in dem Weg Glukose $\rightarrow$ Fett zu suchen (4,3,65,66,67).

Die Vermehrung bzw. Verminderung einiger Metabolite in der Leber diabetischer Tiere (29,24,54,59) gab den Anstoß zu Untersuchungen, die sich mit der Regulation von Enzymen in der Leber durch Insulin befassten. Dabei hat man bisher besonders solche Enzyme "verändert" gefunden, die im Zuge der Glukoneogenese von Bedeutung sind. (5,1,30,49,16,64,48). Nach neusten Ergebnissen ist auch die Glukosephosphorylierung in der Leber im Diabetes eingeschränkt (7,60).

Neben dieser Veränderung der Aktivität gewisser Enzyme im Diabetes, die eine Regulation des Leberstoffwechsels auf lange Sicht darstellt, ist noch ein zweiter Regulationsmechanismus in der Leber vorhanden, der in kurzen Zeiträumen wirksam wird, und der eng mit den Pyridinnucleotiden der Leber gekoppelt ist (19,6,20,33,21).

Das Ziel dieser Arbeit war es nun, im Hinblick auf spätere Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus oraler Antidiabetika, an der isoliert durchströmten Rattenleber das Verhalten der normalen bzw. diabetischen Leber in einem solchen Versuchssystem und die Reaktion auf Insulininfusionen zu beobachten. Es ist dabei u.a. versucht worden, die Differenzen der Glukosekonzentration in dem portalen und cavalen Schenkel des Perfusionssystems zu erfassen, und Aufklärung zu erhalten über das Verhalten einiger Metabolite des Kohlehydratstoffwechsels im extrazellulären Raum. Anhand des

Quotienten: Laktat zu Pyruvat wurde ausserdem das Verhalten des Redoxstatus des cytoplasmatischen DPN - Systems der Leber studiert.

M E T H O D I K

=====

Präparate: Altromin-R Rattenfutter bezogen wir von der Firma Altrogge Lage/Lippe, Alloxan von der Firma DEUTSCHE HOFFMANN LA ROCHE GESELLSCHAFT, zehnfach umkristallisiertes Glukagon-freies Rinderinsulin von der Firma NOVO GmbH Mainz, Rinderalbumin von den BEHRING-Werken Marburg/Lahn, Aminosäurelösung von der Firma PFRIMMER GmbH Karlsruhe, Terravenös von der Firma PFIZER GmbH Karlsruhe, LDH, DPN und DPNH, sowie TCMII von der Firma C.F.BOEHRINGER & Söhne Mannheim, Anthron von der Firma MERCK Darmstadt. Alle übrigen Chemikalien sind p.a. Präparate von MERCK oder RIEDEL.

Tiere: Zur Verwendung kamen ausschliesslich männliche Sprague-Dawley-Ratten eines Inzuchtstammes der Gesellschaft für Versuchstierzucht, Hannover-Linden.

Vorbehandlung: Die Normaltiere erhielten Altromin-R als Standardkost und Wasser ad libitum. Zwanzig Stunden vor dem Versuch wurden die Tiere nüchtern gesetzt. Den Alloxandiabetes erzeugten wir wie folgt: 24 Stunden nüchterne Ratten erhielten einmalig 50 mg/kg Alloxan i.v. injiziert. 48 Stunden nach der Alloxangabe wurde die Blutglukose bestimmt und die Tiere erhielten dann für einige Tage eine Einheit Altinsulin Novo pro 100 mg% Blutzucker. Später wurden nur noch 0,6 E Insulin pro 100 mg% Blutzucker gegeben. Im Durchschnitt waren die Tiere vier bis sechs Wochen diabetisch. Die diabetischen Tiere bekamen ausserdem täglich Altromin-R ad libitum. Die Ausbeute an Alloxan-diabetischen Tieren lag bei etwa 70%. Ein bis zwei Tage vor dem Versuch wurden die diabetischen Tiere bei einer Standardkost (8 Kekse Altromin-R) in Stoffwechself Käfige gesetzt. Gleichzeitig wurde das Insulin abgesetzt. Es wurde die Glykosurie und Ketonurie bestimmt. Die durchschnittliche Glukosurie betrug 4,8 g Glukose bei einer Tagesurinmenge von durchschnittlich 53 ml. Die Tiere kamen durch den Insulin-entzug und dadurch, dass sie zwanzig Stunden vor Versuchsbeginn nüchtern gesetzt wurden, in eine Ketose und wurden häufig komatös, sodass man sicher sein konnte, Lebern von echten

Insulinmangeltieren zu erhalten.

Perfusionsapparatur: Im Prinzip entspricht die Apparatur derjenigen von MILLER et al. (39). Aus einem gläsernen Vorratsgefäß gelangt das Blut über eine Membranpumpe aus Plexiglas mit Polyäthylenmembran in eine künstliche Lunge bestehend aus einem länglichen Glasrohr in der Form eines Kugelkühlers. Von dort gelangt es über einen Verteiler einerseits in die Leber, andererseits über einen Überlaufschlauch in das Vorratsgefäß zurück. Aus der Leber tropft das Blut direkt in ein gläsernes Lebersystem. Dadurch konnte das Durchflussvolumen der Leber gemessen werden. Zwischen dem Vorratsgefäß und der Membranpumpe war ein Filter zwischengeschaltet, um eventuelle Gerinnsel abzufangen. Um ein Sedimentieren der Erythrozyten im Vorratsgefäß zu vermeiden, war unterhalb desselben ein Magnetrührer angebracht. Zur Arterialisierung des Blutes wurde ein O_2 - CO_2 -Gemisch, bestehend aus 95% O_2 und 5% CO_2 , dem Blutstrom entgegen durch die gläserne Lunge geleitet. Dadurch wurde eine ausreichende Sauerstoffsättigung des Blutes erzielt. Die Temperatur wurde mit einem Kontaktthermometer konstant auf 38 Grad Celsius gehalten. Für genügende Luftfeuchtigkeit wurde durch ein Wasserbad gesorgt. Der Druck, mit dem die Leber durchströmt wurde, betrug 12 cm Blutsäule.

Vor jedem Versuch wurden alle Glasgeräte der Perfusionsapparatur peinlichst gesäubert und sterilisiert (Trockenschrank 160 Grad Celsius). Es wurden nur Silikonschläuche verwendet, die kurz vor dem Versuch zwanzig Minuten in siedendes Wasser gelegt und anschliessend mit einer Thyrodelösung gespült wurden. Die Membranpumpe wurde mit Sakroitanlösung gereinigt.

Perfusionsmedium: Die Zusammensetzung des Perfusionsmediums ist im wesentlichen mit den Angaben von SCHIMASSEK sowie MATSCHINSKY et al (56,38) identisch. Zur Erythrozytengewinnung wurde frisch gewonnenes Rinderblut in einem Verhältnis von 4 Teilen Rinderblut und einem Teil einer Citronensäure-Citrat-Glukose-Lösung (2,16% NatriumCitrat, 0,5% Citronensäure, 2,34% Glukose) ungerinnbar gemacht. Die Erythrozyten wurden

abzentrifugiert (1500 - 2000 Upm) und dreimal mit Thyrodelösung gewaschen. 60 ml der Erythrozyten wurden sodann durch Gaze gefiltert und in Thyrodelösung suspendiert, der vorher folgende Substanzen zugefügt wurden:

300 mg Glukose
3 g eines hochgereinigten Rinderalbumins
0,3 ml eines Aminosäuregemisches (25,5 g α -Amino-N)
0,12 ml Terravenös

Das Gesamtvolumen betrug 150 ml. Danach betrug die Konzentration der einzelnen Bestandteile des Perfusionsmediums:

Erythrozyten	11 g% Hb. Haematokrit 33%
Rinderalbumin	2 g%
Terravenös	6,6 mg%
Glukose	$11,1 \times 10^{-3} M$
Na ⁺	152 mVal/l
K ⁺	3,5 mVal/l
Ca ⁺⁺	3,4 mVal/l
α -Amino-N	ca. 45 mg/l

Bei der Infusion von *Insulin wurden 0,9E/Std. glukagon-freies Rinderinsulin Novo direkt in den zur Leber führenden Katheter infundiert.

Zusammensetzung der Aminosäurelösung:

L-Arginin	24 mg/l
DL-Isoleucin	11 mg/l
L-Leucin	23 mg/l
L-Lysin	17 mg/l
DL-Methionin	15 mg/l
DL-Phenylalanin	24 mg/l
DL-Threonin	21 mg/l
DL-Tryptophan	6 mg/l
DL-Valin	21 mg/l
L-Histidin-HCl x H ₂ O	9 mg/l

* Wir danken der Firma Novo für die freundliche Überlassung von Insulin.

Operationstechnik: Das Operationsvorgehen ist den Angaben von MILLER et al.(39) entnommen. Die Tiere wurden in eine gewöhnliche Äthernarkose versetzt. Nähere Angaben sind der Dissertation von R.KOSCHEL (27) zu entnehmen. Die gesamte Operationsdauer betrug zwanzig Minuten. Die Zeit, in der die Leber ohne Sauerstoffversorgung war, betrug vier Minuten. Um konstante Bedingungen zu erhalten, wurde jeder Versuch abgeschlossen, der nicht folgenden Voraussetzungen entsprach:

- 1.) Der Leberdurchfluss musste innerhalb der ersten zwei Minuten optimale Werte erreichen.
- 2.) Alle Leberlappen mussten gleichmässig gut durchblutet sein.
- 3.) Der Leberdurchfluss durfte nicht gestaut sein.
- 4.) Die Versuchsdauer von 180 Minuten wurde nie überschritten, wobei im Durchschnitt 5 Minuten nach Anschluss der Leber an das Perfusionssystem mit dem Versuch begonnen wurde.

Substratbestimmungen:

Bis auf das Glykogen wurden alle Bestimmungen im Perfusionsmedium gemacht. Im einzelnen wurden folgende Bestimmungen vorgenommen:

D-Glukosebestimmung: Die D-Glukose wurde im Gesamtblut mit der Glukoseoxydasemethode im optischen Test bestimmt (23). Die genaue Ausführung findet sich bei Biochemikatest BOEHRINGER TC MII (Art.Nr. 15982). Die Berechnung erfolgte anhand einer Eichkurve. Die mittlere Fehlerbreite betrug $\pm 5\%$.

Bestimmung von L+-Laktat:

L+-Laktat wurde im enzymatisch optischen Test nach HOHORST gemessen (22).

1 ml Blut wurde mit 4 ml 6,6%iger HClO_4 enteiweisst. Der Überstand wurde mit 2 N KOH auf pH 4,5 eingestellt und darin in folgendem Testansatz Laktat bestimmt:

- 1,72 ml Hydrazin-Glycin-Puffer pH 9,5 (0,4 M Hydrazin,
1 M Glycin)
- 5×10^{-2} M DPN
- 0,2 ml Überstand
- 0,02 ml LDH (2 mg Protein/ml)

Gesamtvolumen 2,0 ml, d= 1, Filter 366 nm.

Als Kontrolle diente ein Ansatz mit H₂O.

(Die Reaktion war durchschnittlich nach 15 - 30 Minuten abgelaufen).

Pyruvatbestimmung: Pyruvat wurde im enzymatisch optischen Test nach der von KUBOWITZ und OTT (28) angegebenen Methode bestimmt. Das Blut wurde wie für die Laktatbestimmung enteiweisst. Der Testansatz setzte sich folgendermassen zusammen:

2,0 ml 0,2 M Sørensen-Phosphatpuffer pH 7,4

2,0 ml Überstand

5 x 10⁻³ M DPNH

0,02 ml LDH (2 mg Protein pro ml)

Gesamtvolumen 4 ml, d= 2cm, Filter 366 nm.

Glykogenbestimmung: Zur Bestimmung des Leberglykogens wurde zu Beginn des Versuches und nach 180 Minuten je eine Lebergewebsprobe entnommen. Der Leberlappen, von dem die Probe entnommen wurde, ist kurz zuvor abgebunden worden. Die Proben wurden für jeden Versuch aus den identischen Leberlappen entnommen. Die Glykogenbestimmung erfolgte nach SEIFTER et al.(50). Die Leberproben von etwa 100 mg Gewicht wurden sofort nach Entnahme mit Filterpapier getrocknet, abgewogen und in ein verschliessbares Zentrifugenglas, das 1 ml 30%ige KOH enthielt, gebracht. Danach wurde 20 Minuten in einem kochenden Wasserbad erhitzt und anschliessend in einem kalten Wasserbad abgekühlt. Nun wurde 1,5 ml 95%iges Aethanol zur Ausfällung des Glykogens zugegeben, und das ganze wiederum im Wasserbad vorsichtig zum Aufkochen gebracht. Nach dem Abkühlen wurde 20 Minuten bei 4000 Upm zentrifugiert und der Überstand verworfen. Das so ausgefällte Glykogen wurde dann in 5 ml Aqua dest. gelöst. Unter Kühlen wurden dann 10 ml Anthronreagenz (0,2 g ad 100 ml 96%iger H₂SO₄) zugegeben. Nach 10 Minuten Erwärmen im Wasserbad und kurzem Abkühlen wurde im Photometer ELKO II der Firma Zeiss die Extinktion bei 620 nm gemessen. Als Kontrolle diente eine Vergleichslösung mit 5 ml H₂O. Die Berechnung erfolgte anhand einer Eichkurve und wurde in %-Feuchtgewicht des Gewebes angegeben.

Kaliumbestimmung: Der Kaliumgehalt des Plasmas wurde im Flammenphotometer EPPENDORF bestimmt. Dazu wurden 0,2 ml Plasma mit Hermann'scher Verdünnungslösung (MERCK AG Darmstadt, Art.Nr. 35558) im Verhältnis 1:20 verdünnt. Die Werte wurden direkt in mVal/l abgelesen.

Bestimmung der Netto-Glukoseaufnahme bzw. Glukoseabgabe der Leber: Es wurde zu gleichen Zeitpunkten Blut aus dem Portal- und Cavavenenblut des Versuchssystems entnommen und die Bestimmung der Glukosekonzentration doppelt ausgeführt. Die portocavalen Glukosedifferenzen waren dabei allerdings im allgemeinen kleiner als der mittlere methodische Fehler. Die Berechnung der Nettowerte erfolgte durch Multiplikation der portocavalen Glukosedifferenz mit dem Durchflussvolumen. Die so erhaltenen Werte wurden dann auf 10 Gramm Leberfeuchtgewicht umgerechnet.

Zum Teil haben wir Konzentrationsänderungen einiger Metabolite bezogen auf 10 g Leberfeuchtgewicht angegeben. Die Berechnung erfolgte nach der Formel:

$$K = \frac{(K_1 - K_x) \times 10}{G_L}$$

K_1 = Konzentration zur Zeit t_0 im Perfusionsmedium

K_x = Konzentration zur Zeit t_x im Perfusionsmedium

G_L = Lebergesamtgewicht in g

Die auf den Tabellen angegebenen Standartabweichungen wurden in üblicher Weise berechnet (13)

$$\sigma = \sqrt{\frac{(\bar{x} - x)^2}{(n - 1)}}$$

σ = Standardabweichung des Mittelwertes

$\bar{x}$ = Mittelwert

x = Stichprobe

n = Anzahl der Stichproben

Die statistische Sicherung der Differenz zweier Mittelwerte wurde wie folgt ermittelt:

1.) Vergleich der Mittelwerte.

a. Zunächst wird $d = (\bar{x} - \bar{x}_2)$ symbolisiert.

b. Die Schätzung der gemeinsamen Standardabweichung ist

$$S_v = \sqrt{\frac{S_1 + S_2}{N_1 + (N_2 - 2)}}$$

c. Die Schätzung der Standardabweichung der Differenz d ist

$$S_{vd} = S_v \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}$$

d. Der Prüfquotient $t = \frac{d}{S_{vd}}$ wird in der Tabelle der

Signifikanzschranken der Student-Verteilung für $v = 1-50$ nachgesehen.

d ist die Differenz der Mittelwerte $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ der Stichproben.

S_1, S_2 sind die Summen der mittleren quadratischen Abweichungen der Stichproben.

N_1, N_2 sind die Anzahl der Versuche oder Stichproben.
 $v = (N-1)$.

ER G E B N I S S E

=====

Glukose:

Für die Normaltiere (Tab.1 u. Abb.1) zeigt sich im Mittel in den ersten 30 Minuten ein Glukoseanstieg, danach fällt die Konzentration kontinuierlich bis zum Ende des Versuches ab, wobei nach 100 Minuten der Glukoseausgangswert wieder erreicht wird und nach 180 Minuten im Mittel um 0,79 mM/l tiefer liegt.

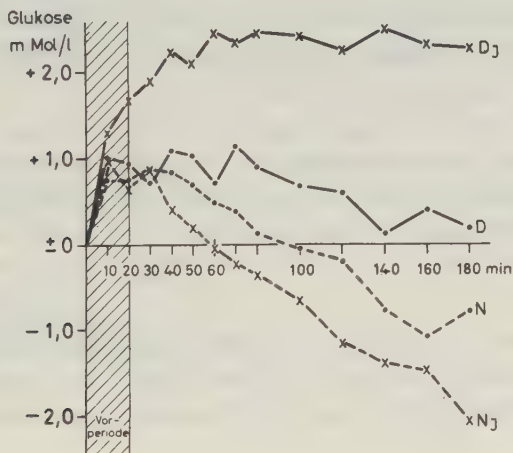


Abb.1: Änderung der Glukosekonzentration im Perfusionsmedium. Die Ausgangswerte wurden gleich Null gesetzt. Die Konzentrationsänderungen sind auf 10 Gramm Leberfeuchtgewicht umgerechnet. Die einzelnen Punkte stellen Mittelwerte dar. N = Normalleber, NI = Normalleber unter Insulininfusion, D = diabetische Leber, DI = diabetische Leber unter Insulininfusion.

Auch unter Insulininfusion von 0,9 E pro Stunde ergibt sich zunächst ein Glukoseanstieg, der im Durchschnitt bis zur dreissigsten Minute andauert. Die Glukose fällt dann wiederum kontinuierlich bis zum Ende des Versuches ab (Abb. 1). Es fällt auf, dass der Ausgangswert bereits nach 60 Minuten wieder erreicht wird, und dass die Konzentration der Glukose am Ende des Versuches im Mittel tiefer liegt, nämlich 2,07 mM/l. (Tab.2). Im Vergleich

zur Kontrollgruppe ohne Insulin zeigt sich hier demnach eine steilere aber nicht signifikante Abnahme der Glukosekonzentration.

Tab. 3 zeigt das Verhalten der Glukose bei Lebern diabetischer Tiere. Danach steigt die Glukosekonzentration im Durchschnitt an (Abb. 1). Am Ende des Versuches liegt der Glukosespiegel im Mittel um 0,18 mM/l höher als der Ausgangswert.

Unter Insulininfusion zeigt sich bei den diabetischen Tieren (Abb. 1), dass die Glukosekonzentration im Mittel laufend ansteigt. Sie ist nach 180 Minuten um 2,28 mM/L (Tab.4) über dem Ausgangswert.

Aus Tab.5 und Abb.2 ist zu ersehen, dass in der Leber der Normaltiere im Mittel eine Nettoglukoseaufnahme stattfindet. Unter Insulin ist diese Nettoglukoseaufnahme der Normalleber noch deutlicher. Bemerkenswert ist, dass die Ergebnisse erst in der zweiten Hälfte des Versuches eine einheitliche Tendenz ergeben.

In Tab.6 und Abb.3 sind die entsprechenden Ergebnisse der diabetischen Tiere angeführt. Wie man sieht, ist hier kein eindeutiger Insulineffekt auf die Nettoglukoseaufnahme zu verzeichnen.

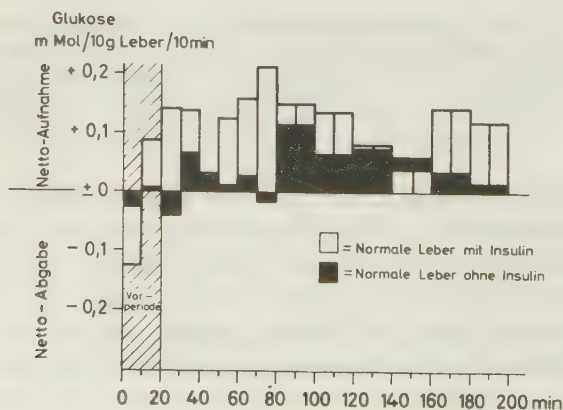


Abb.2: Mittlere Nettoglukoseaufnahme bzw. -Abgabe der Normalleber berechnet auf 10 g Leberfeuchtgewicht.

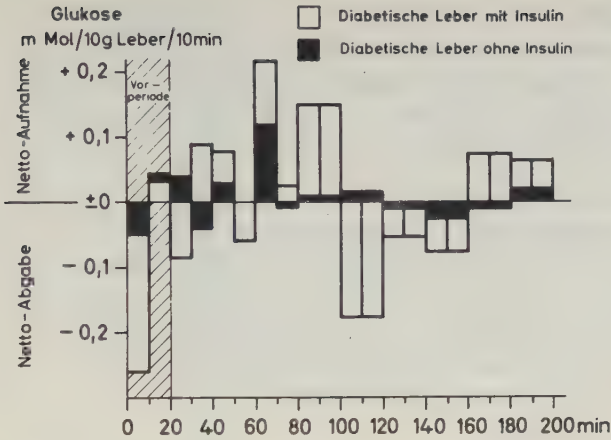


Abb.3: Mittlere Nettoglukoseaufnahme bzw. -Abgabe der diabetischen Leber berechnet auf 10 g Leberfeuchtgewicht.

Glykogen:

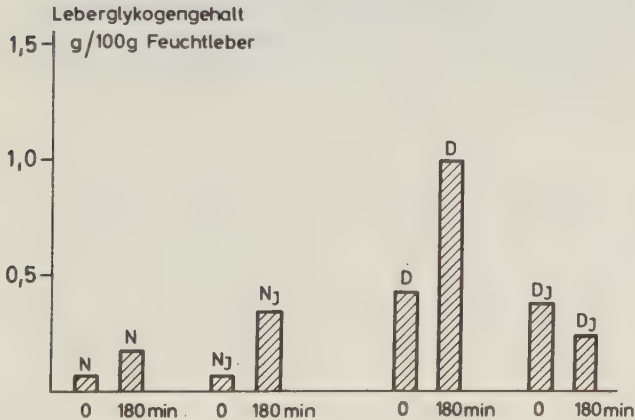


Abb.4: Änderung des Leberglykogengehaltes während drei Stundendauernder Perfusion. (Mittelwerte). N = Normalleber N_I = Normalleber unter Insulininfusion, D = diabetische Leber und D_I = diabetische Leber unter Insulininfusion.

Der Glykogengehalt der Normalleber nach Perfusion ohne Insulin nimmt im Mittel von 0,071% des Feuchtgewichtes auf 0,178% zu (Tab.7 u. Abb.4). Unter Insulininfusion erfolgt eine vermehrte Glykogensynthese, nämlich von 0,067% Feuchtgewicht auf 0,350% nach 180 Minuten.(Tab.7).

Bei den diabetischen Tieren (Tab.7 u.Abb.4) fällt zunächst der hohe Ausgangswert des Leberglykogens auf. Bei den Versuchen ohne Insulin erfolgt eine Zunahme des Glykogengehaltes im Mittel von 0,434 auf 1,004% Feuchtgewicht. Bei den Versuchen mit Insulininfusion ergibt sich für die diabetische Leber keine Glykogensynthese. Der Glykogengehalt beträgt dabei anfangs durchschnittlich 0,385% und fällt im Laufe des Versuches auf 0,248%.

Laktat:

Nach den Angaben von R.KOSCHEL (27) erfolgt bei der Perfusion von Normallebern im Mittel während der ersten 90 Minuten ein Abfall der Laktatkonzentration. Danach steigt die Laktatkonzentration bis zum Versuchsende kontinuierlich an. Der Abfall des Laktates ist dabei insofern von der Glukosekonzentration im Perfusionsmedium abhängig (22,1 mM/l), als ein zeitlich und quantitativ geringerer Abfall des Laktats erfolgt.

Die Normaltiere ohne Insulininfusion zeigen folgende Ergebnisse (Tab.8) Im Mittel beträgt die Laktatkonzentration des Perfusionsmediums zu Beginn des Versuches 0,686 mM/l. Bis zur dreissigsten Minute sinkt die Laktatkonzentration durchschnittlich auf 0,493 mM/l ab, danach nimmt die Laktatkonzentration zu und beträgt nach 180 Minuten im Durchschnitt 1,027 mM/l.

Unter Insulininfusion (Tab.8) zeigt das Laktat ein ähnliches Verhalten. Die Laktatkonzentration beträgt hier zu Beginn 0,483 mM/l, erreicht in den ersten dreissig Minuten ein Minimum von durchschnittlich 0,359 mM/l und steigt danach bis zum Ende des Versuches im Mittel auf 1,272 mM/l an. Bezogen auf die geringsten Laktatkonzentrationen nach 30 Minuten erfolgt unter Insulin ein steilerer Anstieg der Laktatkonzentration (Abb.5).

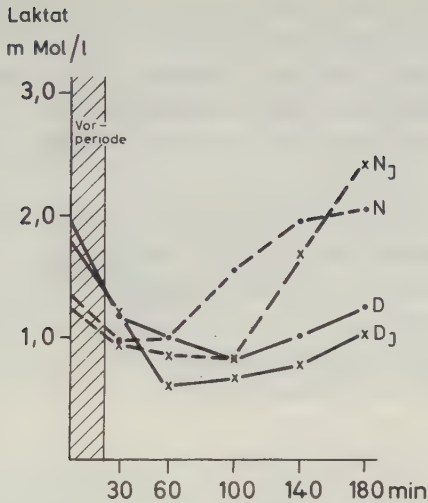


Abb.5: Änderung der Laktatkonzentration in mM/l. im Perfusionsmedium in Abhängigkeit von der Versuchsdauer (Mittelwertskurve). N = Normalleber, N_I = Normalleber unter Insulininfusion, D = diabetische Leber, D_I = diabetische Leber unter Insulininfusion.

Für die diabetischen Tiere ist die hohe Laktatausgangskonzentration des Perfusionsmediums typisch. Bei den diabetischen Lebern (Tab.9) ohne Insulin fällt die Laktatkonzentration in den ersten 100 Minuten ab, von einem mittleren Ausgangswert von 0,990 mM/l auf 0,420 mM/l. Erst in den letzten 80 Minuten des Versuches steigt die Laktatkonzentration wieder leicht an und beträgt am Ende des Versuches im Mittel 0,624 mM/l. Ein Teil dieser diabetischen Tiere zeigt zu Beginn des Versuches keine so hohe Laktatausgangskonzentration im Vergleich zu den Normaltieren, obwohl sich kein wesentlicher Unterschied im Schweregrad des Diabetes ergab, gemessen an der Glukosurie und Ketonurie.

Mit Insulin zeigt die diabetische Leber (Tab.9) zunächst wieder eine Abnahme der Laktatkonzentration, im Durchschnitt von anfangs 0,898 mM/l auf 0,308 mM/l. Jedoch ist dieser Minimalwert bereits nach 60 Minuten erreicht, und es erfolgt danach wieder eine Zunahme des Laktats, das am Ende des Versuches 0,509 mM/l beträgt.

Die Abb.5 zeigt, dass die Laktatkonzentration bei den Normaltieren nach 30 Minuten ein Minimum erreicht und danach relativ steil wieder ansteigt. Bei den diabetischen Tieren ist besonders das hohe Ausgangslaktat bemerkenswert. Im Gegensatz zu den Normaltieren erfolgt bei den diabetischen Lebern nur eine geringe Zunahme der Laktatkonzentration.

Pyruvat:

R.KOSCHEL (27) zeigt, dass bei Normaltieren die Pyruvatkonzentration im Perfusionsmedium in den ersten 60 Minuten abnimmt und danach rasch ansteigt.

Aus Tab.10 ist zu ersehen, dass die Pyruvatkonzentrationen bei den Normaltieren im Durchschnitt in den ersten 30 Minuten etwas abfallen, von anfänglich 0,052 mM/l auf 0,042 mM/l. In den restlichen 150 Minuten erfolgt ein rascher Anstieg der Pyruvatkonzentration im Mittel bis auf 0,155 mM/l nach 180 Minuten.

Die Normaltiere mit Insulininfusion (Tab.10) haben zu Beginn des Versuches durchschnittlich eine Pyruvatkonzentration von 0,042 mM/l. Auch hier erfolgt zunächst ein weiterer Abfall des Pyruvats im Mittel auf 0,034 mM/l, nach 30 Minuten nimmt die Pyruvatkonzentration wieder rasch zu und beträgt am Ende des Versuches durchschnittlich 0,189 mM/l.

Bei den diabetischen Lebern (Tab.11) beträgt die Pyruvatkonzentration zu Beginn 0,043 mM/l. Das Pyruvat fällt zunächst auf durchschnittlich 0,033 mM/l ab und steigt nach 30 Minuten wieder an und beträgt nach 180 Minuten 0,093 mM/l.

Bei den diabetischen Lebern mit Insulin (Tab.11) ergibt sich anfangs eine mittlere Pyruvatkonzentration von 0,026 mM/l, diese ändert sich in den ersten 30 Minuten kaum, und steigt nach 60 Minuten allmählich an. Am Ende des Versuches beträgt sie 0,074 mM/l.

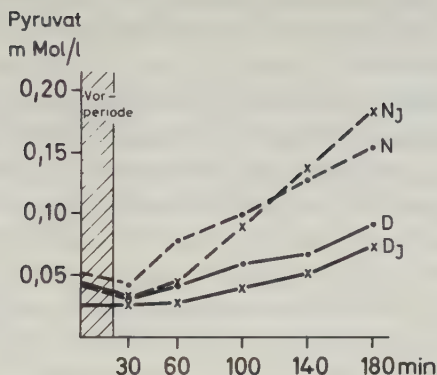


Abb. 6: Änderung der Pyruvatkonzentration in mM/l im Perfusionsmedium in Abhängigkeit von der Versuchsdauer (Mittelwertskurven). N = Normalleber, N_I = Normalleber unter Insulininfusion, D = diabetische Leber, D_I = diabetische Leber unter Insulininfusion.

Eine Gegenüberstellung des Verhaltens des Pyruvats der vier Versuchsgruppen zeigt die Abbildung 6. Bei den Normaltieren erfolgt nach 30 Minuten ein relativ rascher Anstieg des Pyruvats, der durch Insulin noch etwas verstärkt wird. Im Gegensatz dazu vermisst man bei den diabetischen Tieren diese rasche Zunahme der Pyruvatkonzentration.

Laktat/Pyruvat-Quotient:

Aus den Ergebnissen von R.KOSCHEL (27) geht hervor, dass der L/P-Quotient bei Normaltieren innerhalb von 90 Minuten abfällt. Der Quotient bleibt danach annähernd konstant oder steigt wieder etwas an.

Tab. 12 zeigt die L/P-Quotienten der Normaltiere. Die Normalleber ohne Insulin hat im Mittel anfangs einen L/P-Quotienten von 14,3, der innerhalb von 60 Minuten auf einen Minimalwert von 7,3 abfällt. Im weiteren Versuchsverlauf ändert sich der L/P-Quotient nur noch wenig und beträgt nach 180 Minuten im Mittel 7,4.

Bei der Normalleber unter Insulininfusion liegt der L/P-Quotient anfangs im Durchschnitt bei 12,2, fällt aber innerhalb

von 100 Minuten auf 4,3 und nimmt gegen Ende des Versuches im Mittel wieder leicht zu, wobei der L/P-Quotient nach 180 Minuten 5,6 beträgt (Tab.12).

Die diabetische Leber zeigt im Durchschnitt einen hohen anfänglichen L/P-Quotienten. Die diabetische Leber ohne Insulin (Tab.13) hat zu Beginn einen L/P-Quotienten von durchschnittlich 22,4. Dabei zeigt sich in den ersten 100 Minuten eine rasche Abnahme des L/P-Quotienten im Mittel auf 9,1, während in den restlichen 80 Minuten nur eine relativ geringe Abnahme auf durchschnittlich 7,2 erfolgt. Entsprechend den Laktaten zeigt sich auch hier, dass einige Tiere dieser Gruppe einen relativ normalen L/P-Quotienten haben.

Die diabetische Leber mit Insulin (Tab.13) hat anfangs einen L/P-Quotienten von 42,5. Auch hier erfolgt eine steile Abnahme des Quotienten innerhalb von 140 Minuten auf durchschnittlich 6,7. In den letzten 20 Minuten erfolgt im Mittel ein geringer Anstieg.

Laktat/Pyruvat-Quotient

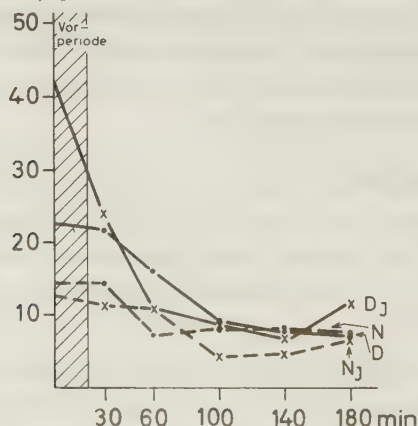


Abb.7: Verhalten des Laktat/Pyruvat-Quotienten im Perfusionsmedium in Abhängigkeit von der Versuchsdauer (Mittelwertkurven). N = Normalleber, N_I = Normalleber unter Insulininfusion, D = diabetische Leber, D_I = diabetische Leber unter Insulininfusion.

Abb. 7 zeigt deutlich, dass im zweiten Teil des Versuches, d.h. nach 100 Minuten, sich die L/P-Quotienten im Medium gleich verhalten, wobei die mittleren L/P-Quotienten der einzelnen Gruppen nur gering differieren. Weiter ergibt sich, dass das Verhalten des L/P-Quotienten sich aus zwei Phasen zusammensetzt, wobei die erste Phase durch die bei allen Versuchen gefundene Abnahme des L/P-Quotienten auszeichnet. Unterschiede ergeben sich insofern, als bei den diabetischen Tieren der anfängliche L/P-Quotient sehr hoch liegt und sich die Verringerung des L/P-Quotienten daher über längere Zeit erstreckt. Nach 100 Minuten haben sich jedoch die L/P-Quotienten der einzelnen Versuchsgruppen einander angeglichen.

Kalium:

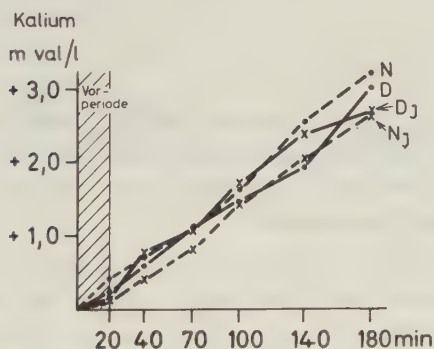


Abb. 8: Änderung der Kaliumkonzentration im Perfusionsmedium in mVal/l. (Mittelwerte). N = Normalleber, N_I = Normalleber unter Insulininfusion, D = diabetische Leber, D_I = diabetische Leber unter Insulininfusion.

Das Kalium steigt im Perfusionsmedium bei allen Versuchen bis zum Ende des Versuches kontinuierlich an (Abb. 8) .

Bei den Normaltieren (Tab.14) erfolgt eine Zunahme im Mittel um 3,24 mVal/l. Unter Insulininfusion (Tab.14) beträgt die Kaliumzunahme 2,67 mVal/l.

Bei den diabetischen Lebern (Tab.15) ohne Insulin beträgt die Zunahme der Kaliumkonzentration 3,02 mVal/l. Unter Insulininfusion (Tab.15) erfolgt eine Zunahme von 2,71 mVal/l.

Gallebildung:

Die Galleausscheidung setzt durchschnittlich ein bis zwei Minuten nach Perfusionsbeginn ein. Die Normalleber produziert in 180 Minuten im Mittel 1,27 ml Galle/10 g Leber (Tab.16). Unter Insulininfusion wird im Mittel 1,97 ml/10 g Leber/180 Min. gebildet (Tab.16).

Die diabetische Leber produziert in 180 Minuten 1,41 ml Galle/10 g Leber (Tab.16). Unter Insulin wird von der diabetischen Leber in 180 Minuten 1,51 ml Galle/10 g Leber ausgeschieden (Tab.16).

Durchfluss:

Die Ergebnisse von R.KOSCHEL (27) zeigen, dass das Durchflusssvolumen in der ersten Hälfte des Versuches laufend ansteigt, während im zweiten Teil des Versuches der Durchfluss sich wieder langsam verringert.

Bei konstantem Perfusionsdruck von 12 cm Blutsäule nimmt das Durchflusssvolumen der Normalleber in den ersten 60 Minuten zu und im weiteren Verlauf des Versuches nur mehr gering ab (Abb.9). Im Durchschnitt beträgt das Durchflusssvolumen bei den Versuchen mit Normallebern (Tab.17) ohne Insulin zu Beginn 22,1 ml/Min./10 g Leber, erreicht nach 60 Minuten ein Maximum von 38,7 ml/Min./10 g Leber.

Bei den Normallebern mit Insulin (Tab.17) beträgt das Durchflusssvolumen zu Beginn des Versuches 24,4 ml/Min./10 g Leber, das Maximum von 37,3 ml/Min./10 g Leber ist nach 60 Minuten erreicht, nach 180 Minuten beträgt das Durchflusssvolumen 33,2 ml/Min./10 g Leber.

Die diabetische Leber (Tab.18) hat zu Beginn des Versuches ein Durchflussvolumen von 21,7 ml/Min./10 g Leber, der Durchfluss steigt dann innerhalb 80 Minuten auf 36,8 ml/Min./10 g Leber. Am Ende des Versuches beträgt das Durchflussvolumen noch 29,6 ml/Min./10 g Leber.

Unter Insulininfusion (Tab.18) hat die diabetische Leber im Mittel zu Beginn des Versuches einen Durchfluss von 29,4 ml/Min./10 g Leber. Der Durchfluss steigt dann im Mittel bis zur achtzigsten Minute auf 48,8 ml/Min./10 g Leber an und fällt dann bis zur hundertachtzigsten Minute auf einen durchschnittlichen Wert von 45,3 ml/Min./10 g Leber ab. Es ist bemerkenswert, dass hier eine relativ starke Zunahme des Durchflusses im Vergleich zu den übrigen Versuchsgruppen erfolgt (Abb.9).

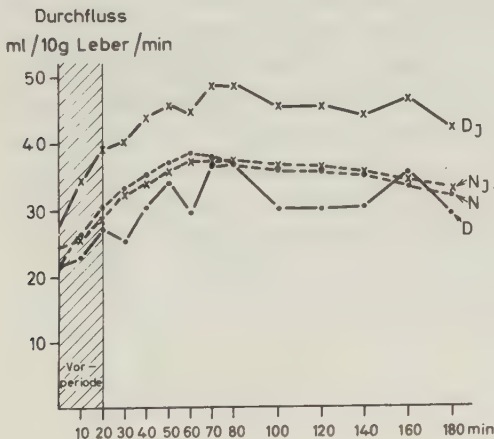


Abb.9: Durchfluss durch die isolierte Leber in ml pro Minute. Die Werte wurden auf 10 g Leber-Feuchtgewicht berechnet. (Mittelwertskurven). N = Normalleber, N_I = Normalleber unter Insulininfusion, D = diabetische Leber, D_I = diabetische Leber unter Insulininfusion.

D I S K U S S I O N

=====

R.KOSCHEL (27) zeigt, dass der Eigenstoffwechsel der Erythrozyten in unserem Perfusionssystem zu vernachlässigen ist, sodass das Verhalten der einzelnen von uns untersuchten Metabolite auf Stoffwechselleistungen der Leber zurückgeführt werden kann. Um anhand unserer Untersuchungen zu einer Aussage über intrazelluläre Stoffwechselvorgänge der Leber zu kommen, ist es unerlässlich, die Änderungen der einzelnen extrazellulären Metabolite einander gegenüberzustellen. Es wird also das für jede von uns untersuchte Gruppe das typische Verhalten der einzelnen Stoffwechselgrößen zu finden sein.

Für die Versuche mit Leber normaler nüchterner Tiere ohne Insulin ergibt sich folgendes Bild: Die Glukosekonzentration zeigt nach einem initialen Anstieg eine kontinuierliche Abnahme im Verlauf des Versuches. Aus den Bilanzversuchen (Abb.2) geht hervor, dass nach 90 Minuten durch die Leber eine Nettoglukoseaufnahme erfolgt, die sich allmählich wieder verringert. Der Beginn einer messbaren Glukoseaufnahme der Leber stimmt gut mit den Ergebnissen über den Verlauf der Blutglukosekonzentration überein (Abb.1), da hier die Glukose etwa zur gleichen Zeit unter den Ausgangswert abfällt. Das Leberglykogen nimmt während der dreistündigen Perfusion zu. Der Laktatspiegel fällt zunächst ab, steigt dann nach dreissig Minuten kontinuierlich an. Ähnlich verhält sich das Pyruvat, d.h. auch hier ergibt sich nach einem geringen initialen Abfall eine rasche Zunahme des Pyruvat.

Demgegenüber zeigen die Versuche von SCHIMASSEK (57) andere Ergebnisse. Die Laktat- und Pyruvatkonzentrationen steigen dort innerhalb der ersten dreissig Minuten an und bleiben dann auf einem konstanten Spiegel stehen. Gleichzeitig ergeben sich bei der Glukose nach anfänglich starkem Anstieg als Folge der Glukoneogenese nur geringe Änderungen.

Bei unseren Versuchen wird der L/P-Quotient in den ersten

zehn Minuten ständig geringer und steigt dann wieder leicht an. Das Kalium zeigt über den ganzen Versuchsverlauf eine stetige Zunahme. Die Galleproduktion ist in der ersten Stunde des Versuches beträchtlich, während sie danach geringer wird, was auch von R.KOSCHEL gefunden wurde (27). Das Durchflussvolumen wird zunächst über eine Periode von 60 Minuten zunehmend grösser, während danach wieder eine langsame Verringerung erfolgt.

Entsprechend der Übereinstimmung mit den Ergebnissen von R.KOSCHEL(27) ist auch hier erkennbar, dass man zwei Phasen unterscheiden kann, wobei die erste Phase des Versuches durch eine stärkere Glukoneogenese bestimmt ist. Diese ist durch die Zwanzigstundenhungerperiode der Tiere bedingt. R.KOSCHEL (27) konnte zeigen, dass gerade in der ersten Phase des Versuches die Glykogensynthese am grössten ist, sodass der initiale Glukoseanstieg nicht auf eine Glykogenolyse zurückgeführt werden kann. Demgegenüber muss der initiale Anstieg der Glukosekonzentration in den Versuchen von SCHIMASSEK (56) auf eine Glykogenolyse zurückgeführt werden. Der Unterschied zu unseren Versuchen liegt in den anderen Vorbedingungen. SCHIMASSEK verwendete gefütterte Tiere mit einem entsprechend hohen Ausgangsglykogen. In Verbindung damit steht auch das Verhalten der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen bei seinen Versuchen. Die Versuche sind nicht durch die in unseren Experimenten typischen zwei Phasen gekennzeichnet. Der initiale Glukoseanstieg in unseren Versuchen ist durch die Glukoneogenese bedingt. EYMER (10) findet in seinen Versuchen ebenfalls einen initialen Glukoseanstieg innerhalb der ersten dreissig Minuten, während unter Glyzerinbelastung ein verstärkter und besonders verlängerter Glukoseanstieg zu finden ist, was ebenfalls als Ausdruck einer Glukoneogenese aus C_3 -Bruchstücken anzusehen ist.

Durch den Fastenzustand der Tiere kommt es besonders infolge des vermehrten Angebotes an Fettsäuren aus der

Peripherie zu einer vermehrten Neubildung von Glukose und Glykogen durch die Leber. Nach neueren Ansichten spielt als Regulator der Glukoneogenese u.a. die Pyruvatcarboxylase eine besondere Rolle. Dafür spricht einmal die Aktivierung dieses Enzyms durch Acetyl-S-Co A, welches im Hungerzustand und im Diabetes vermehrt anfällt, sowie die Zunahme der Aktivität des Enzyms im Diabetes (25,47,61,62). Im Zuge der Glukoneogenese scheinen noch weitere Enzyme regulativ zu wirken, dies gilt besonders von der Glukose-6-Phosphatase und der Fruktose-1,6-Diphosphatase, deren Aktivitäten im Hungerzustand und im Diabetes in der Leber erhöht sind (63, 1,15). Der initiale Anstieg der Glukosekonzentration in unseren Versuchen steht mit den aus der Literatur bekannten Befunden, die an der Hungerleber vorzufinden sind, in Einklang. Auch die von uns gefundene Glykogensynthese ist wohl hauptsächlich auf die Glukoneogenese zurückzuführen. H.D.SÖLING (52) findet in vivo eine Erhöhung des Leberglykogengehaltes nicht nur in der diabetischen Ketose, sondern auch nach Fettfütterung der Tiere sowie nach 96 Stunden Hungerperiode, also dann, wenn ein erhöhtes Fettsäureangebot an die Leber besteht.

Aminosäuren stehen der Leber in unserem Perfusions-system genügend zur Verfügung, sodass die oxydative Transaminierung nicht limitierend wird. Dafür spricht auch der lineare Anstieg der Harnstoffkonzentration über drei Stunden (26). Da in unseren Versuchen mit einem fettsäurearmen Perfusionsmedium gearbeitet wurde, kommt es jedoch rasch zu einer Verminderung der Fettsäureoxydation infolge Mangel an weiteren Fettsäuren. Damit verbunden ist ein verringerter Anfall an Acetyl-S-Co-A und eine Verringerung der Pyruvatcarboxylierung (25). Dies zeigt sich in unseren Versuchen besonders an der raschen Abnahme der Konzentrationen an Laktat und Pyruvat im ersten Teil des Versuches. Damit in Übereinstimmung stehen die Ergebnisse von H.D.SÖLING (52), die zeigen, dass unter dem Einfluss eines grösseren Fettsäureangebotes an die Leber eine deutliche Aufnahme von Laktat und Pyruvat durch die Leber erfolgt.

Die Reduktion der Glukoneogenese in unseren Versuchen zeigt sich an dem nach 40 Minuten beginnenden Abfall der Glukosekonzentration und an dem Wiederanstieg der Laktat- und Pyruvatkonzentrationen. Auch das Verhalten der Ketonkörper entspricht diesem (27,26).

Laktat und Pyruvat des äusseren Milieus stehen im Gleichgewicht mit der Konzentration dieser Metabolite im C-Raum der Leberzelle, auch unter Änderungen des äusseren Milieus (19,57). Entsprechend verhält sich der Quotient dieser beiden Metabolite L/P, der nach den Untersuchungen von HOHORST et al. (20) ein Mass für den Redoxstatus des DPN/DPNH-Systems im C-Raum (Cytoplasma) darstellt. Eine Verringerung des L/P-Quotienten, wie er sich u.a. bei den Versuchen mit Normallebern ohne Insulin zeigt, entspricht dabei einem Positiverwerden des Redoxstatus des extramitochondrialen DPN/DPNH-Systems. Eine Änderung des L/P-Quotienten steht ebenso in enger Verbindung mit weiteren Metabolitänderungen (24). So konnten KIRSTEN et al. (24) zeigen, dass in der Leber alloxandiabetischer Tiere die glukoplastischen Aminosäuren in dem Masse erniedrigt sind wie der Redoxquotient von L/P erhöht ist.

Das Verhalten der L/P-Quotienten in unseren Versuchen ist unabhängig vom Fettsäureangebot an die Leber. Nach WIELAND (66) ist eine Erhöhung der L/P-Quotienten Folge eines erhöhten Fettsäureangebotes an die Leber. Unsere Versuche zeigen aber, dass es trotz Anstieg der Ketonkörperkonzentration zu Beginn des Versuches zu einem raschen Abfall der L/P-Quotienten kommt (26,27). Besonders deutlich wird diese Unabhängigkeit der L/P-Quotienten in Versuchen von P.KNEER (26), wo nach Infusion von zusätzlichen Fettsäuren zum Perfusionsmedium die L/P-Quotienten ebenso abfallen wie in Versuchen mit fettsäurearmen Perfusionsmedium, obgleich es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Ketonkörper kommt.

Der zweite Teil unserer Versuche ist durch die immer mehr

einsetzende Glykolyse geprägt. Es zeigt sich eine Abnahme der Glukosekonzentration und eine deutliche Nettoglukoseaufnahme. Entsprechend nehmen die Konzentrationen an Laktat und Pyruvat zu.

Der lineare Anstieg der Kaliumkonzentrationen über drei Stunden ist nicht mit einer in unserem System auftretenden Haemolyse, die sich im übrigen in Grenzen hält, in Zusammenhang zu bringen, da aus den Versuchen von R.KOSCHEL (27) hervorgeht, dass bei der Perfusion "ohne Leber" nur ein zu vernachlässigender Anstieg der Kaliumkonzentration auftritt. G.E.MORTIMER (42) findet, dass der Kaliumanstieg bei seinen Versuchen mit einem zunehmenden Wasserverlust der Leber einhergeht. R.KOSCHEL konnte letzteres nicht bestätigen. Die Ursache des Kaliumanstieges in unseren Versuchen ist uns unbekannt.

Der Anstieg des Durchflussvolumens in den ersten 60 Minuten beruht vermutlich auf einem allmählich nachlassenden Tonus des Leberstrombettes, wobei der anfangs vermehrte Tonus als Folge der kurzfristigen Hypoxaemie der Leber zu deuten ist (11). Die gegen Ende des Versuches wieder auftretende geringe Abnahme des Leberdurchflusses könnte durch allmähliche Wasserablagerung im Lebergewebe zu erklären sein.

Die Grösse der Galleproduktion entspricht den Ergebnissen von R.KOSCHEL, U.MILLER, H.SCHIMASSEK und B.MORRIS (27,39,56,41).

Das Verhalten der Normalleber unter Infusion von Insulin zeigt gegenüber den oben dargelegten Ergebnissen besonders in der zweiten Phase des Versuches einige Unterschiede. Nach dem anfänglichen Anstieg der Glukosekonzentration, der auch unter Insulin auftritt, nimmt die Glukosekonzentration gegenüber der Vergleichsgruppe in stärkerem, jedoch nicht signifikantem Masse ab, wobei die Glukose bereits viel früher unter den Ausgangswert abfällt. (Abb.1). Aus Abb. 2 ergibt sich eine vermehrte Nettoglukoseaufnahme durch die Leber. Ebenso findet eine etwas verstärkte

Glykogensynthese statt. Die Konzentrationen von Laktat und Pyruvat steigen unter Insulin etwas rascher an, entsprechend der vermehrten Glukoseaufnahme der Leber. Dagegen zeigt der L/P-Quotient gegenüber der Vergleichsgruppe keine Änderung. Die Zunahme der Kaliumkonzentration ist unter Insulin etwas, aber noch nicht signifikant verringert. Ausserdem ist eine vermehrte Galleproduktion vorhanden, während sich am Durchflussvolumen nichts ändert.

Die vermehrte Abnahme der Glukosekonzentration unter Insulin ist überraschend, da anzunehmen war, dass der Schritt von Glukose zum Glukose-6-Phosphat in der Leber einmal durch die relativ geringe Aktivität der Hexokinase, zum anderen durch die im Hungerzustand verringerte Aktivität der Glukokinase limitiert ist. Denn VINUELA et al.(61) finden nach einer 24-Stunden-Hungerperiode eine um 40% erniedrigte Aktivität der Glukokinase. Eine vermehrte Glukoseaufnahme durch die Normalleber unter Insulin wird auch von HAFT und MILLER festgestellt (14). MORTIMORE (43) findet, dass Insulin an der perfundierten Rattenleber von Normaltieren nicht nur die Glukoseabgabe der Leber, sondern auch die Harnstoffbildung reduziert. Dagegen konnte HAFT keine Reduzierung der Harnstoffbildung unter Insulin finden (persönl.Mitt.). Eine verringerte Harnstoffsynthese unter Insulin an der Normalleber konnte auch von P.KNEER (26) nicht festgestellt werden.

Ob die im Vergleich zu den Normaltieren ohne Insulin vermehrte Abnahme der Glukosekonzentration auf einer stärkeren Reduktion glukoneogenetischer Stoffwechselprozesse durch Insulin, oder auf einem Effekt von Insulin auf die Glukokinase beruht, ist aus unseren Versuchen nicht ersichtlich. Eine Verringerung der Glukoneogenese durch Insulin wird von J.B.NADKARIN et al. berichtet (44). Weiter ist bekannt, dass Insulin die Glukokinase beeinflusst (61). Jedoch ist der Zeitraum von 3 Stunden zu kurz, um für eine nennenswerte Neosynthese von Enzymen in Frage zu kommen, wie es für die

Insulinwirkung auf die Glukokinase zutrifft. VESTER (pers.Mitt.) hat Anhaltspunkte für eine direkte Beeinflussung von Insulin auf die Glukokinase im Sinne einer Aktivierung, was am ehesten in Einklang mit unseren Ergebnissen zu bringen ist. Sicher spielen noch weitere Faktoren eine Rolle, so u.a. der Einfluss des ATP-Spiegels der Leber auf die Glukokinase, sowie die Wirkung von ATP und Citrat auf die Phosphofructokinase (34). Da der ATP/ADP-Quotient unter Insulin ansteigt (52), ist auch dieses im Hinblick auf das Verhalten der Glukose in unseren Versuchen in Betracht zu ziehen. Die vermehrte Glykogensynthese der Normalleber unter Insulin ist dann ebenfalls auf eine verbesserte Glukosephosphorylierung zurückzuführen.

Unabhängig von diesen Stoffwechselvorgängen verhält sich der L/P-Quotient, wobei sich kein Unterschied zur Vergleichsgruppe ergibt.(Abb.7). Dies steht in guter Übereinstimmung mit den Angaben von HOHORST (21), wonach Verschiebungen cellulärer Fließgleichgewichte in der Leber, wie sie zwischen Laktat und Pyruvat bestehen, unabhängig von der Bewegung der Blutglukose sind. Bei den diabetischen Tieren wird dieses Verhalten des L/P-Quotienten noch deutlicher. Es kommt demnach unter Insulin im gleichen Masse zu einer Oxydation des extramitochondrialen DPN-Systems wie ohne Insulin.

Bei der diabetischen Leber ohne Insulin zeigt sich, dass die Glukosekonzentration sich nur wenig ändert. Auch die Bilanzversuche (Abbildung 3) ergeben keinerlei Hinweis auf eine wesentliche Nettoglukoseaufnahme. Auffallend sind die hohen Ausgangskonzentrationen der Laktate. Im zweiten Teil des Versuches nimmt die Laktat und Pyruvatkonzentration im Vergleich zur Normalleber in geringerem Masse zu. Entsprechend den hohen Laktatkonzentrationen zu Beginn des Versuches sind auch die L/P-Quotienten anfangs auffallend hoch. Diese starke Erhöhung des L/P-Quotienten fand sich jedoch nicht in jedem Einzelversuch, ohne dass sich hierbei eine sichere Relation zur Stärke des Diabetes

(gemessen an der Stärke der Glukosurie und Ketonurie) ergeben hätte. Es kommt auch hier, wie bei der Normalleber, zu einer raschen Verringerung der L/P-Quotienten, und nach 100 Minuten liegen diese in der Grössenordnung der L/P-Quotienten der Normalleber (Abb.7). Das Verhalten der Kaliumkonzentration ist nicht wesentlich verändert. Ebenso verhält es sich mit der Galleproduktion und dem Leberdurchfluss.

Wie bei den oben besprochenen Ergebnissen der Normalleber ergibt sich auch bei der Perfusion der diabetischen Leber, dass der Versuchsverlauf durch zwei Phasen geprägt ist, wobei vorwiegend die glukoneogenetische Phase den Verlauf beherrscht. Dies ist nicht überraschend, da die Glukoneogenese ein Hauptmerkmal der diabetischen Stoffwechsellaage darstellt. Eine wesentliche Rolle dabei kommt der Pyruvatcarboxylierung zu. Durch den vermehrten Anfall an Acetyl-S-Co-A in der diabetischen Leber kommt es zu einer Aktivierung der Pyruvatcarboxylase (25), daneben findet man in der diabetischen Leber auch einen Anstieg der Enzymaktivität (47,62). Aus der Literatur sind noch weitere Schlüsselenzyme der Glukoneogenese bekannt, deren Aktivität in der diabetischen Leber erhöht ist, z.B. die Glukose-6-Phosphatase und die Fruktose-1,6-Diphosphatase (1,30,16). HOHORST et al. berichten, dass die glukoneogenetischen Aminosäuren in der diabetischen Leber der Ratte erniedrigt sind, und zwar geht dies parallel mit einer Erhöhung des Redoxquotienten L/P (24).

Die hohen Ausgangswerte des Leberglykogens sind Folge der Glukoneogenese. Aus dem gleichen Grunde kommt es auch im Verlauf des Versuches zu einer relativ grossen Glykogensynthese. Möglicherweise ist an eine Aktivierung der Glykogensynthetase durch vermehrt aus der Glukoneogenese anfallendes Glukose-6-Phosphat zu denken (53,31). Allerdings ist dies nicht mit der ebenfalls im Diabetes erhöhten Aktivität der Glukose-6-Phosphatase in Einklang zu bringen. Eventuell liegt die Ursache der hohen Glykogenwerte auch in einer Hemmung der Glykogenmobilisierung (12).

Der geringe Anstieg der Pyruvat- und Laktatkonzentrationen im zweiten Teil des Versuches ist möglicherweise bedingt durch einen verstärkten Verbrauch an C_3 -Körpern für die Glukoneogenese. Jedoch ist auch zu berücksichtigen, dass in der diabetischen Leber nur eine sehr geringe Glykolyse in Gang kommt. Dies ist wohl hauptsächlich auf eine starke Verminderung der Glukokinaseaktivität in der diabetischen Leber zurückzuführen (60). Dies wird in unseren Versuchen an dem Verhalten der Glukose sichtbar. Der von LAMPRECHT und TRAUTSCHOLD (29) geforderte Triosephosphatblock in der diabetischen Leber konnte von H.W.SÖLING (52) nicht bestätigt werden.

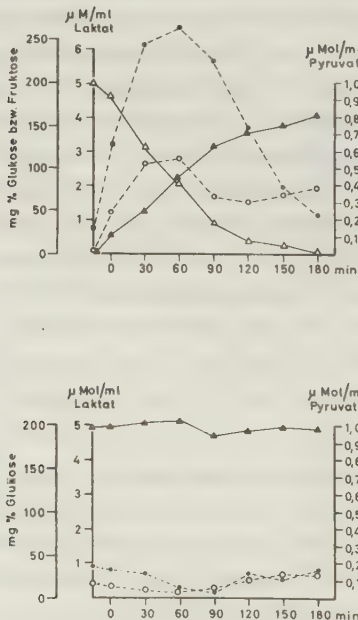


Abb.10: Durchströmung der isolierten Rattenleber von diabetischen Tieren mit Glukose und Fruktose als Kohlehydratquelle. ● — Glukose, ▲ — Fruktose, —●— Laktat, —○— Pyruvat.

In Abb.10 sind zwei Versuche gegenüber gestellt, wobei eine diabetische Leber einmal mit Glukose und einmal mit Fruktose als Kohlehydratquelle perfundiert wurde. Das obere Kurvenbild gibt den Versuch mit Fruktose wieder. Es zeigt sich dort, dass ganz im Gegensatz zu dem Versuch mit Glukose (unteres Kurvenbild) ein rascher Anstieg der Pyruvat- und Laktatkonzentrationen erfolgt, gleichzeitig zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme der Glukosekonzentration im Medium, während die Fruktose entsprechend abnimmt. Das unterschiedliche Verhalten der Pyruvat- und Laktatkonzentrationen dieser beiden Versuche lässt erkennen, dass es für die Verwertung der Glukose einen limitierenden Schritt geben muss. Zwei Enzyme kommen dafür in Betracht, einmal das Enzym für die Glukosephosphorylierung, zum anderen die Phospho fruktokinase. Vermutlich sind beide Enzymschritte für die Verwertung der Glukose in der diabetischen Leber von Bedeutung.

Interessant ist, dass es trotz der hohen L/P-Quotienten zu Beginn des Versuches (Abb.7) zu einer raschen Angleichung des extramitochondrialen DPN-Systems an das der Normalleber kommt. Demnach ist der Insulinmangel in unserem Versuchssystem ohne Bedeutung für die Einregulierung des extramitochondrialen DPN-Systems in der diabetischen Leber, während unter den in vivo-Bedingungen eine Beeinflussung dieses Status scheinbar infolge von Insulinmangelzustand an anderen Organen zustandekommen kann.

Die Ergebnisse an der diabetischen Leber unter Insulininfusion lassen keinen kurzfristig wirksamen direkten Insulineffekt nachweisen. Der Anstieg der Glukosekonzentration ist in diesen Versuchen möglicherweise durch eine Glykogenolyse bedingt (Abb.1), zumal auch der Glykogengehalt der Leber (Abb.4) am Ende des Versuches geringer ist als zu Beginn. Wie bei der Vergleichsgruppe ist der anfängliche L/P-Quotient sehr hoch, jedoch kommt es unter Insulin zu keiner wesentlich rascheren Verminderung des

L/P-Quotienten. Auch hier gleichen sich die L/P-Quotienten im zweiten Teil des Versuches an die der Normalleber an. Ob der erheblich vermehrte Durchfluss der diabetischen Leber unter Insulin ein spezifischer Insulineffekt ist, vermögen wir nicht zu sagen.

Nachdem aus unseren Versuchen hervorgeht, dass die Einregulierung des Redoxpotentials im extramitochondrealen System in der isoliert durchströmten Rattenleber der Normaltiere wie der diabetischen Tiere in gleichem Masse erfolgt, muss man annehmen, dass die im Diabetes erhöhten L/P-Quotienten der Leber durch einen Regulationsmechanismus ausgelöst werden, der im Laufe der Perfusion wegfällt, und dass die Ursache nicht auf einen Enzymdefekt zurückzuführen ist. In Frage kommen eventuelle Einflüsse humoraler Art, z.B. Hypophysenhormone. Eine Wirkung von Insulin an der Leber im Bezug auf das Verhalten des L/P-Quotienten ist nicht nachweisbar. Dagegen scheint Insulin an der Normalleber die Glykolyserate zu verbessern.

Z U S A M M E N F A S S U N G

=====

Mit Hilfe der Durchströmung der isolierten Rattenleber wurde versucht, den Kohlehydratstoffwechsel der normalen und diabetischen Leber zu studieren. Es wurde dabei der Einfluss von Insulin auf das Stoffwechselgeschehen untersucht. Als Kriterium wurde das Verhalten der Glykogenbildung in der Leber und die Veränderung der Glukose-, Laktat- und Pyruvatkonzentrationen im Perfusionsmedium herangezogen. Gleichzeitig wurde versucht, aus dem Quotienten der beiden extrazellulären Metabolite Laktat zu Pyruvat die Bedeutung des Redoxpotentials des cytoplasmatischen DPN-DPNH-Systems im Stoffwechsel der normalen und diabetischen Leber und der Einfluss von Insulin auf diesen zu untersuchen. Es wurde gezeigt, dass der Kohlehydratstoffwechsel der diabetischen Leber gegenüber der normalen Leber Unterschiede aufweist, dass jedoch ein Einfluss von Insulin sowohl an der normalen wie an der diabetischen Leber nicht eindeutig nachzuweisen war. Gleichzeitig wurde nachgewiesen, dass das Verhalten des extramitochondrialen DPN-DPNH-Systems am isoliert durchströmten Organ normaler und diabetischer Tiere, auch unter Insulin, keine Unterschiede ergibt.

- 1 ASMORE J., A.B. HASTINGS
u. F.B. NESBETT Proceed Natl. Acad. Sci. US, 40, 673 (1954)
The Effect of Diabetes and Fasting
on Liver Glucose-6-phosphatase
- 2 PERTHET G., P. JAQUES,
H.G.H. RS u. C. De DUVE Biochem. biophys. Acta, 20, 190 (1956)
Influence de l'insuline et du
Glucagon sur la Synthèse du
Glucogène Hépatique
- 3 BRADY R.O. u. S. GURIN J. Biol. Chem., 187, 589 (1950)
Biosynthesis of labeled Fatty
Acids and Cholesterol in
experimental Diabetes
- 4 CHERNIK S.S. u. J.L. CHAIKOFF J. Biol. Chem., 186, 535 (1950)
Insulin and Hepatic Utilization
of Glucose for Lipogenesis
- 5 COPENHAVER J.H., E.F.
SHIPLEY u. R.K. MEYER Arch. Biochem. Biophys., 34, 360 (1951)
Enzyme in the Tissues of Alloxan-
Diabetic Rats.
- 6 DELBRUCK A., H. SCHIMASSEK,
K. BARTSCH u. Th. BÜCHER Biochem. Z., 331, 297 (1959)
Enzym-Verteilungsmuster in einigen
Organen und in experimentellen
Tumoren der Ratte und der Maus
- 7 DI PIETRO D.L. u. S. WEINHOUSE J. Biol. Chem., 235, 2542 (1960)
Hepatic Glucokinase and Hexo-
kinase in Liver in Relation to
Glycogen-Synthesis
- 8 DUNN D.F., ALTZULER R.C.,
De BODO, R. STEELE, D.T.
ARMSTRONG u. J. BISHOP Nature 183, 1123 (1959)
Mechanism of Action of Insulin
- 9 DUNN D.F., B. FRIEDMANN,
A.R. MAASS, G.A. REICHARD u.
S. WEINHOUSE J. Biol. Chem., 225, 225 (1957)
Effects of Insulin on Blood
Glucose Entry and Removal in Rats
of Normal Dogs
- 10 EYMER K.P., K. KOPETZ,
K. SCHWARZ u. K.F. WEINGES Klin. Wo. Schrift, 40, Nr. 8, 434/1962
Das Verhalten des Glyzerins und
der nichtveresterten Fettsäuren
nach Glyzerinbelastung an der
perfundierten Rattenleber
- 11 FISCHER A.G., TAKACS u.
G. MOLNAR Acta med. academ. scienc.
Hungar. Tomus XVI, Fasc. 1 (1960)
Hepatic Circulation in Arterial
Hypoxia
- 12 FRIEDMANN B., E.H. GOODMAN
u. S. WEINHOUSE J. Biol. Chem., 238, 2899 (1963)
Liver Glycogen Synthesis in intact
Alloxan Diabetic Rats

- 13 GEIGY G.R. Wissenschaftl.Tab., Documenta
Geigy, AG Basel (1960), 6. Aufl.
- 14 HAFT D.E. u. L.L. MILLER Am.J. Physiol., 192, 33 (1958)
Alloxan Diabetes and Demonstrated
Direct Action of Insulin on Metabolism
of Isolated Perfused Rat Liver
- 15 HARPER A.E. Biochem.J., 64, 14 P
Effect of Certain Hormonal Treatments
on Glucose-6-phosphatase Activity
- 16 HARPER A.E. Biochem.J., 71, 702 (1959)
Hormonal Factors Affecting Glucose-6-
phosphatase Activity
- 17 HASTINGS A.B., C.T. TENG, Federation Proceed 11, 227 (1952)
F.B. NESBETT u. A. RENOLD Further Observations on Potassium
and Carbohydrate Metabolism
- 18 HENDERSON M.J., G.A. Canad.J. Biochem. and Physiol., 33,
WRENSHALL u. P. ODENSE 926 (1955)
Zitiert bei M.E. KRAHL in: The Action of
Insulin on Cells. Herausgegeben. 1961
Acad. Press. New York u. London
- 19 HOHORST H.J., F.H. KREUTZ Biochem., Biophys. Res. Commun., 4, 163
u. M. REIM (1961) The Oxidation/Reduction State of
the Extra mitochondrial DPN/DPNH-
System in Rat Liver and the Hormonal
Control of Substrate Levels in vivo
- 20 HOHORST H.J., F.H. KREUTZ Biochem.Z., 332, 18 (1959)
u. Th. BÜCHER Über Metabolitgehalte und Metabolit-
konzentrationen in der Leber der Ratte
- 21 HOHORST H.J. Klin. Wochenschrift Jg. 42, Nr. 5, 245, (1964)
Über die Wirkung von Insulin auf den
Redoxzustand des DPN-Systems und der
Phosphorylierung der Adeninnucleotide
in der Leber
- 22 HOHORST H.J. Biochem.Z., 328, 509 (1957)
Enzymatische Bestimmung von L--Milch-
säure
- 23 HUGGETT A. St. G. u. D. A. Biochem.J., 66, 12 (1957)
NIXON Enzymic determination of blood glucose
- 24 KIRSTEN E., R. KIRSTEN, Biochem. Biophys. Res. Commun., 4, 169 (1961)
H. J. HOHORST u. Th. BÜCHER Free Amino Acids in Alloxan diabetic
Rat Liver
- 25 KEECH D.B. u. M.F. UTTER J. Biol. Chem., 238, 2609 (1963)
Pyruvate Carboxylase

- 26 KNEER P. Inaugural-Dissertation, Freiburg/Br.
In Vorbereitung
- 27 KOSCHEL P. Inaugural-Dissertation, Freiburg/Br.
(1963)
Stoffwechseluntersuchungen an der iso-
liert durchströmten Rattenleber unter
sog. Normalbedingungen
- 28 KUBOWITZ F. u. O. ÖTT Biochem. Z., 314, 94, (1943)
Isolierung und Kristallisation eines
Gärungsfermentes aus Tumoren
- 29 LAMPRECHT W. u. J. Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem., 311,
TRAUTSCHOLD 245 (1958)
Nachweis eines direkten Insulineffektes
auf den Kohlehydratstoffwechsel der
Leber
- 30 LANGDON R. G. u. D. R. J. Biol. chem., 214, 167 (1955)
WEAKLY The Influence of Hormonal Factors
and of diet upon, hepatic Glucose-6-
Phosphatase Activity
- 31 LELOIR C. F., J. M. Arch. Biochem. Biophys., 81, 508 (1959)
OLAVARRIA u. S. M. GOLDEMBERG Biosynthesis of Glycogen from
Uridine Diphosphate Glucose
- 32 LEONARDS J. R., B. R. LANDAU, Am. J. Physiol., 201, 47 (1961).
J. W. CRAIG, F. J. R. MARTIN, Regulation of Blood Glucose Concen-
M. MILLER u. F. H. BARRY tration: Hepatic Action of Insulin
- 33 LINDAL A. W. u. A. LAZAROW Metabolism Clin. Exptl., 13, 259 (1964)
A critical study of pyridine nucleotide
concentrations in normal fed, normal
fastes and diabetic rat liver
- 34 LOWRY O. H. u. J. V. Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., 248, 185
PASSONEAU (1964) A Comparison of the Kinetic
Properties of Phosphofructokinase
from Bacterial, Plant and Animal
Sources
- 35 LUNDSGAARD E. et al. Skand. Arch. Physiol., 73, 296 (1936)
Zitiert bei C. deDUVE in:
Le Mode d'Action de l'Insuline.
Kolloquium d. Ges. f. physiol. Chemie.
Mösbach 1954
- 36 MADISON L. L., B. COMBES, Metabolism, Clin. and Exptl., 8, 469
W. STRICKLAND, R. UNGER u. (1959) Zitiert bei M. E. KRAHL in:
R. ADAMS The Action of Insulin on Cells.
Herausgeg. 1961 Acad. Press. New York
u. London

- 37 MAHLER R., W.C. SHOMMAKER u. J. ASRMORE Transaction of 10th Conference Josiah Macy Foundation (1951), 205. Regulation of Blood Glucose Concentration: Hepatic Action of Insulin
- 38 MATSCHINSKY F., U. MEYER u. O. WIELAND Biochem. Z., 333, 48 (1960) Die Wirkung des Knollenblätterpilzgiftes Phalloidin auf die isolierte Rattenleber.
- 39 MILLER L.L., C.G. BLY, M.L. WATSON u. F.W. BALE J. exp. Med., 94, 431 (1951) The Dominant Role of the Liver in Relation to Glycogen Synthesis
- 40 MINKOWSKY O. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exptl. Pathol. Pharmacol., 31, 85 (1893)
- 41 MORRIS B. The Austral. J. of Experiment. Biol. and Medical Science, 38, 99 (1960: Some Observation on the Production of bile by the isolated perfused Liver of the rat
- 42 MORTIMER G.E. Am. J. Physiol., 200, 1315 (1961) Effect of Insulin on Potassium Transfer in Isolated Rat Liver
- 43 MORTIMER G.E. Am. J. Physiol., 204, 699 (1963) Effect of Insulin on Release of Glucose and Urea by Isolated Rat Liver
- 44 NADKARIN J.B. u. K.E. CHITNIS Arch. Biochem. Biophys., 101, 466 (1963) Effect of Insulin on Gluconeogenesis from Glycin-C¹⁴
- 45 NIELSEN N.A. Skand. Arch. Physiol., 66, 19 (1933) The Action of Insulin
- 46 PENNOS C.C. u. M.E. KRAHL Am. J. Physiol., 204, 140 (1963) Stimulus of Leucine Inkorporation into Perfused Liver Protein by Insulin
- 47 PRINZ W. u. W. SEUBERT Biochem. Biophys. Res. Commun. 16, 582. Effect of Insulin on Pyruvate Carboxylase in Alloxan Diabetic Animals
- 48 ROSSI F. u. J. TOMATIS Sperimentale, 107, 86 (1957) Glutamic-oxalacetic transaminase activity in some organs of rats made diabetic with alloxan
- 49 SEGAL H.L. u. M.E. WASKO J. Biol. Chem., 234, 1937 (1959) Studies on Liver Glucose-6-Phosphatase
- 50 SEIFER S., S. DAYTON, B. NOVIC u. E. MUNTWYLER Arch. of Biochem., 25, 191 (1950) The Estimation of Glykogen with the Anthrone Reagent

- 51 SHOEMAKER W.C., R. MAHLER, J. ASRMORE, D.E. PUGH u. A.B. HASTINGS J. Biol. Chem., 234, 1631 (1959)
The Hepatic Glucose Response to Insulin in the Unanesthetized Dog
- 52 SÖLING H.D. In Vorbereitung
- 53 STEINER D.F., V. RAUDA u. R.H. WILLIAMS J. Biol. Chem., 238, 2899 (1963)
Effect of Insulin, Glucagon and Glucocorticoids upon Hepatic Glycogen Synthesis from Uridine Diphosphate Glucose
- 54 STEINER D.F. u. R.H. WILLIAMS J. Biol. Chem., 234, 1342 (1959)
Hepatic Glucose-6-Phosphate Content in Normal and Diabetic Rats
- 55 STETTEN D. jr, u. B. KLEIN J. Biol. Chem., 159, 593 (1945).
Studies in Carbohydrate Metabolism
- 56 SCHIMASSEK H. Biochem. Z., 336, 460 (1963)
Metabolik des Kohlehydratstoffwechsels der isoliert perfundierten Rattenleber
- 57 SCHIMASSEK H. Biochem. Z., 336, 468 (1963)
Der Einfluss der Leber auf den extrazellulären Redoxquotienten Laktat/Pyruvat
- 58 TARDING F. u. F. SCHAMBYE Endokrinologie, 36, 223 (1958)
Zitiert bei M.E. KRAHL in: The Action of Insulin on Cells. Herausgegeben. 1961 Acad. Press. New York u. London
- 59 THIELMANN M., E. BLUME, M. KRAUL u. H. FRUNDER Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem., 322, 241 (1960). Der Stoffwechsel geschädigter Gewebe
- 60 VINUELA E.M. SALAS u. A. SOLS J. Biol. Chem., 238, 1175 P (1963)
Glucokinase and Hexokinase in Liver in Relation to Glycogen-Synthesis
- 61 WAGLE S.R. u. J. ASRMORE Biochem. biophys. Acta, 74, 654 (1963)
zitiert bei 62
- 62 WAGLE S.R. Biochem. Biophys. Res. Commun., 14, 533 (1964). Studies on Pyruvate Carboxylase Activity in Alloxan Diabetic and Normal Animals
- 63 WEBER G. u. A. CANTERO Science, 120, 851 (1954)
Glucose-6-phosphatase Studies in Fasting
- 64 WEBER G. u. A. CANTERO Exptl. Cell. Research, 14, 596 (1958)
Hepatic Glucokinase in the Fed, Fasted and Alloxan Diabetic Rat

- 65 WIELAND O., E. REINWEIN u. F. LYNEN In: Biochemical Problems of Lipids. Edit. G. POPJAK u. E. Le BRETON, London. Butterworth's Scientific Publications (1955)
- 66 WIELAND O., F. MATSCHINSKY, G. LÖFFLER u. U. MÜLLER Biochem. biophys. Acta, 53, 412 (1961)
Die Abhängigkeit der Ketonkörperbildung der Leber vom DPNH-Spiegel
- 67 WIELAND O. 8. Kolloquium d. Ges. f. physiol. Chemie Mosbach/Baden, 1954: Wechselbeziehungen zwischen Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel und ihre Störungen
- 68 WILLIAMS W. R., R. HILL u. J. L. CHAIKOFF J. Lipid. Research, 1, 236 (1960)
Zitiert bei M. E. KRAHL in: The Action of Insulin on Cells. Herausgegeben. 1961 Acad. Press. New York u. London

Tabelle 1

Änderung der Glukosekonzentration des Perfusionsmediums der Normalleber (mm/l)

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180
N ₁	0	-0,27	-0,36	-0,36	-0,45	-0,45	-0,45	-0,45	-0,54	-0,73	-0,54	-0,64	-1,00	-1,00
N ₂	0	+0,50	+0,75	+1,12	+0,88	+0,25	+0,75	+1,00	+0,88	+0,75	+1,12	+1,00	+0,50	+0,75
N ₃	0	+0,02	+1,08	+0,31	+0,00	+0,15	-1,08	-0,61	-1,08	-1,23	-1,85	-2,77	-2,92	+3,54
N ₄	0	+2,88	+1,33	+2,67	+2,67	+2,38	+2,50	+2,17	+2,67	+2,00	+2,00	+1,83	+1,00	+1,33
N ₅	0	+0,56	+0,74	+0,56	+0,93	+0,37	+0,56	+0,00	-1,48	-0,74	-1,30	-2,96	-3,34	-0,93
N ₆	0	+0,53	+0,39	+0,53	+0,66	+0,53	+0,26	+0,53	+0,13	+0,66	-0,39	-0,53	-0,53	-0,26
N ₇	0	+0,74	+0,64	+0,64	+0,64	+0,53	+0,32	-0,85	-0,64	-1,06	-1,38	-1,49	-1,49	-2,02
N ₈	0	+1,11	+1,33	+1,55	+1,33	+1,33	+0,89	+1,33	+1,11	+0,00	+0,67	-0,67	-0,44	-0,67

Mittelwert 0 ±0,76 +0,74 +0,88 +0,83 +0,69 +0,47 +0,39 +0,13 -0,04 -0,21 -0,78 -1,08 -0,79

Standardabweichung ±0,64 ±0,79 ±0,91 ±0,93 ±0,99 ±1,05 ±1,05 ±1,37 ±1,11 ±1,35 ±1,66 ±1,52 ±1,53

Die Änderung der Glukosekonzentration des Perfusionsmediums wurde auf 10 g Leber-Feuchtgewicht berechnet. Die Ausgangswerte wurden gleich Null gesetzt. Die Werte wurden aus der Tab.1a errechnet.

Tabelle 1a

Verhalten der Glukosekonzentration im Perfusionsmedium der Normalleber in Abhängigkeit von der Versuchsdauer (mM/l)

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180	Leber- gesamt- gewicht
N ₁	11,1	10,8	10,7	10,7	10,6	10,6	10,6	10,6	10,5	10,3	10,5	10,4	10,0	10,0	11g
N ₂	11,1	11,5	11,7	12,0	11,8	11,3	11,7	11,9	11,8	11,7	12,0	11,9	11,5	11,6	8g
N ₃	10,6	11,2	11,3	10,8	10,6	10,7	9,9	10,2	9,9	9,8	9,4	8,8	8,7	8,3	6,5g
N ₄	9,2	10,4	10,0	10,8	10,8	10,9	10,7	10,5	10,8	10,4	10,4	10,3	9,8	10,0	6,0g
N ₅	11,0	11,3	11,4	11,3	11,5	11,2	11,3	11,0	10,2	10,6	10,3	9,4	9,2	10,5	5,4g
N ₆	8,2	9,6	9,5	9,6	9,7	9,6	9,4	9,6	9,3	9,7	8,9	8,8	8,8	9,0	7,6g
N ₇	10,9	11,6	11,5	11,5	11,5	11,4	11,2	10,1	10,3	9,9	9,6	9,5	9,5	9,0	9,4g
N ₈	11,4	11,9	12,0	12,1	12,0	12,0	11,8	12,0	11,9	11,4	11,7	11,1	11,2	11,1	4,5g

Mittel-

wert 10,6 11,0 11,0 11,1 11,1 11,1 11,0 10,8 10,7 10,6 10,5 10,4 10,0 9,8 9,9

Tabelle 2

Änderung der Glukosekonzentration des Perfusionsmediums der Normalleber unter Insulininfusion. (mM/l)

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180
N _{J1}	0	+0,91	+1,09	+0,18	+0,00	+0,00	-1,45	-1,09	-1,45	-1,64	-2,37	-3,45	-3,64	-4,36
N _{J2}	0	+2,38	+1,35	+1,53	+1,19	-0,85	+1,35	+1,35	+0,51	+1,02	+0,00	-0,34	-0,51	-0,51
N _{J3}	0	+0,50	+0,67	+0,50	-0,35	+0,00	-0,50	-0,17	-0,33	-1,17	-1,00	-1,17	-0,67	-1,50
N _{J4}	0	+0,67	+0,50	+1,17	+1,50	+1,00	+1,00	+0,17	+1,00	+0,67	+0,17	+1,00	+0,67	-0,17
N _{J5}	0	+0,89	+0,60	+1,64	-0,30	-0,89	-0,89	-1,64	-1,64	-2,39	-3,14	-3,44	-3,44	-4,03
N _{J6}	0	+0,61	-0,31	+0,15	+0,31	+0,15	+0,15	+0,00	-0,31	-0,46	-0,61	-0,92	-1,23	-1,85
Mittel-														
wert	0	+0,99	+0,65	+0,86	+0,40	+0,19	-0,06	-0,23	+0,37	-0,66	-1,16	-1,39	-1,47	-2,07
Standard-														
abweichung	0	+0,71	+0,13	+0,67	+0,79	+0,68	+1,41	+1,04	+1,05	+1,33	+1,33	+1,76	+1,72	+1,76

Die Änderung der Glukosekonzentration des Perfusionsmediums wurde auf 10g Leber-Feuchtgewicht berechnet. Die Ausgangswerte wurden gleich Null gesetzt. Die Werte wurden aus der Tab.2a errechnet

Tabelle 2a

Verhalten der Glukosekonzentration im Perfusionsmedium der Normalleber unter Insulininfusion
in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. (mm/l)

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180	Leber- gesamt- gewicht
N _{J1}	10,7	11,2	11,3	10,8	10,7	10,7	9,9	10,1	9,9	9,8	9,4	8,8	8,7	8,3	5,5g
N _{J2}	11,6	13,0	12,4	12,5	12,3	12,1	12,4	12,4	11,9	12,2	11,6	11,4	11,3	11,3	5,9g
N _{J3}	11,1	11,4	11,5	11,4	10,9	11,1	10,8	11,0	10,9	10,4	10,5	10,4	10,7	10,2	6,0g
N _{J4}	11,2	11,6	11,5	11,9	12,1	11,8	11,8	11,3	11,8	11,6	11,3	11,8	11,6	11,1	6,0g
N _{J5}	10,4	11,0	10,8	11,5	10,2	9,8	9,8	9,3	9,3	8,8	8,3	8,1	8,1	7,7	6,7g
N _{J6}	10,1	10,5	9,9	10,2	10,3	10,2	10,2	10,1	9,9	9,8	9,7	9,5	9,3	8,9	6,5g
Mittel-															
wert	10,9	11,5	11,2	11,4	11,1	11,0	10,8	10,7	10,6	10,4	10,1	10,0	9,9	9,3	

Tabelle 3

Änderung der Glukosekonzentration des Perfusionsmediums der diabetischen Leber. (mM/l)

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180
D ₁	0	+0,88	+0,50	+0,13	+0,88	+1,00	-0,50	+1,25	+0,37	+0,75	+0,88	+1,12	+1,37	+1,12
D ₂	0	+0,68	+0,00	+0,68	+0,85	+0,51	-0,51	+0,00	-0,17	-1,69	-2,71	-3,05	-3,73	-4,24
D ₃	0			+1,33			+1,45			+2,17	+2,05		+1,81	-1,33
D ₄	0	+2,00	+2,60	+2,40	+1,60	+2,00	+2,60	+2,80	+2,40	+2,40	+2,00	+1,40	+0,40	+0,40
D ₅	0			-0,13			+0,93			-0,13	+0,27		+0,67	+0,53
D ₆	0			+0,00			-0,12			-0,37	-1,36		-1,48	-2,34
D ₇	0	+0,67	+0,56	+0,44	+0,44	+0,00	-0,11	-0,11	-0,22	-0,44	-0,56	-0,33	-0,44	-0,33
D ₈	0	+0,85	+1,09	+1,09	+1,59	+1,59	+1,59	+1,83	+2,07	+1,95	+1,83	+1,46	+1,22	+0,85
D ₉	0			+0,34			+0,68			+0,11	+0,23		+0,57	+0,34
D ₁₀	0			+0,47			+0,78			+0,75	+0,86		+1,04	+0,81
Mittel-														
wert	0	+1,02	+0,95	+0,71	+1,07	+1,02	+0,69	+1,15	+0,89	+0,67	+0,57	+0,12	+0,40	+0,18
Standard-														
abweichung	+0	+0,56	+1,00	+0,72	+0,51	+0,80	+0,85	+1,24	+1,25	+1,32	+1,56	+1,92	+1,68	+1,61

Tabelle 3a

Verhalten der Glukosekonzentration im Perfusionsmedium der diabetischen Leber in Abhängigkeit von der Versuchsdauer. (mm/l)

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180	Leber- gesamt- gewicht
D ₁	10,9	11,6	11,3	11,0	11,6	11,7	10,5	11,9	11,2	11,5	11,6	11,8	12,0	11,8	8,0g
D ₂	12,4	12,8	12,4	12,8	12,9	12,7	12,1	12,4	12,3	11,4	10,8	10,6	10,2	9,9	5,9g
D ₃	11,6			12,7			12,8			13,4	13,3		13,0	12,7	8,3g
D ₄	11,2	12,2	12,5	12,4	12,0	12,2	12,5	12,6	12,4	12,4	12,2	11,9	11,4	11,4	5,0g
D ₅	10,3			10,2			11,0			10,2	10,5		10,8	10,7	7,5g
D ₆	12,3			12,3			12,2			12,0	11,2		11,1	10,4	8,0g
D ₇	11,3	11,9	11,8	11,7	11,3	11,3	11,2	11,2	11,1	10,9	10,8	11,0	10,9	11,0	9,0g
D ₈	9,6	10,3	10,5	10,5	10,9	10,9	10,9	11,1	11,3	11,2	11,1	10,8	10,6	10,3	8,2g
D ₉	13,2			13,5			13,8			13,3	13,4		13,7	13,5	8,7g
D ₁₀	13,0			12,5			12,1			12,4	11,7		11,7	12,1	10,6g
Mittelwert	11,6	11,7	11,7	11,8	11,8	11,8	12,0	11,8	11,7	11,9	11,6	11,6	11,0	11,4	

Tabelle 4

Änderung der Glukosekonzentration der diabetischen Leber unter Insulininfusion. (mm/l)

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	150	180
D	0	+2,14	+2,43	+1,86	+2,72	+2,29	+2,75	+2,43	+3,00	+3,29	+2,72	+3,86	+3,72	+3,29
J1	0	+0,93	+0,80	+0,80	+1,20	+0,80		+0,80	+0,93	+1,20	+0,80	+0,93	+0,40	+0,67
J2	0	+1,72	+2,24	+3,45	+3,62	+4,13	+4,13	+4,31	+4,31	+3,45	+4,31	+4,31	+5,00	+3,97
J3	0	-0,54	+0,00	+0,00	+0,36	+0,36	-0,18	+0,72	+0,54	+0,54	+0,36	+0,36	-0,36	+0,36
J4	0	+2,31	+2,88	+3,27	+3,27	+3,08	-3,27	+3,46	+3,46	+3,66	+3,08	+3,08	+2,88	+3,84
J5														

Mittel-

wert	0	+1,31	+1,67	+1,88	+2,23	+2,13	+2,45	+2,34	+2,45	+2,43	+2,25	+2,51	+2,33	+2,28
------	---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Standard

abweichung	+0	+1,45	+1,22	+1,51	+1,39	+1,75	+1,86	+1,60	+1,64	+1,45	+1,65	+1,77	+2,25	+2,00
------------	----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Die Änderung der Glukosekonzentration des Perfusionsmediums wurde auf 10g Leber-Feuchtgewicht berechnet. Die Ausgangswerte wurden gleich Null gesetzt. Die Werte wurden aus der Tab.4a errechnet,

Tabelle 4a

Verhalten der Glukosekonzentration im Perfusionsmedium diabetischer Lebern unter Insulininfusion.
(mM/l)

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180	Leber- gesamt- gewicht
D _{J1}	10,5	12,0	12,2	11,8	12,4	12,1	12,3	12,2	12,6	12,8	12,4	13,2	13,1	12,8	7,0g
D _{J2}	10,4	11,1	11,0	11,0	11,3	11,0		11,0	11,1	11,3	11,0	11,1	10,7	10,9	7,5g
D _{J3}	11,8	12,8	13,1	13,8	13,9	14,2	14,2	14,3	14,3	13,8	14,3	14,3	14,7	14,1	5,8g
D _{J4}	12,1	11,8	12,1	12,1	12,3	12,3	12,0	12,5	12,4	12,4	12,3	12,3	11,9	11,9	5,6g
D _{J5}	10,1	11,3	11,6	11,8	11,8	11,7	11,8	11,9	11,9	12,0	11,7	11,7	11,6	12,1	5,2g
Mittel-															
wert	11,0	11,8	12,0	12,1	12,3	12,3	12,3	12,5	12,4	12,5	12,3	12,5	12,4	12,4	

Tabelle 5

Nettoaufnahme bzw. Nettoabgabe der Glukose durch die Normalleber in $\mu\text{M}/10\text{g Leber}/\text{Min.}$

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180
N ₁	+7,8	+1,3	$\pm 0,0$	+2,5	+3,9	+2,4	$\pm 0,0$	+2,6	$\pm 0,0$	+1,4	$\pm 0,0$	+2,9	+3,3	+1,5
N ₂	$\pm 0,0$	+5,4	+3,9	+8,5	$\pm 0,0$	-2,3	$\pm 0,0$	+2,3	$\pm 0,0$	+2,3	+4,7	+4,4	-4,5	-10,8
N ₃	-13,2	$\pm 0,0$	+7,2	+7,5	+3,6	+11,1	$\pm 0,0$	+4,5	+5,0	+4,9	+10,6	$\pm 0,0$	-5,1	+5,1
N ₄	+3,5	-3,2	-35,6	$\pm 0,0$	-6,1	-6,6	+23,3	-7,3	+20,6	$\pm 0,0$	+7,0	+12,6	+6,0	+10,5
N ₅	-10,1	$\pm 0,0$	+4,6	+13,8	+14,1	$\pm 0,0$	-10,4	+10,6	+30,8	+23,6	+13,8	+9,8	+17,5	$\pm 0,0$

Mittel-

wert -2,4 +0,7 -4,0 +6,5 +3,1 +0,9 +2,6 -1,7 +11,3 +6,4 +7,2 +5,9 +3,4 +1,3

Nettoaufnahme bzw. Nettoabgabe der Glukose durch die Normalleber unter Insulininfusion in $\mu\text{M}/10\text{g Leber}/\text{Min.}$

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180
N _{J1}	-20,5	$\pm 0,0$	+11,6	+11,4	$\pm 0,0$	+18,8	$\pm 0,0$	+5,7	+5,7	+5,7	+5,7	$\pm 0,0$	-5,7	+5,7
N _{J2}	-10,9	+23,0	+13,1	+13,5	$\pm 0,0$	$\pm 0,0$	+34,6	+25,8	+12,6	+34,8	$\pm 0,0$	+6,4	+6,4	+12,6
N _{J3}	-6,8	+3,5	+17,8	+17,0	$\pm 0,0$	+18,6	+13,2	+33,2	+26,1	$\pm 0,0$	+18,1	+5,6	+30,1	+17,6

Mittel-

wert -12,7 +8,8 +14,2 +14,0 $\pm 0,0$ +12,5 +15,9 +21,5 -14,8 +13,5 +7,9 +4,0 +14,1 +11,9

Die obigen Werte ergeben sich aus den Angaben der Tab.5a und Tab.5b

Tabelle 5a (Normalleber)

Differenzen der Glukosekonzentrationen zwischen portalem (p) und cavalen (c) Teil des Perfusionsmediums. Die Glukosekonzentrationen wurden zu gleichen Zeitpunkten in dem zur Leber führenden und in dem von der Leber ausfließenden Perfusionsmedium bestimmt.

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180	Leber- gesamt- gewicht
N ₁	p	11,2	10,8	10,7	10,7	10,6	10,7	10,6	10,6	10,3	10,5	10,4	10,0	10,0	11,0g
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	c	10,6	10,7	10,7	10,5	10,3	10,4	10,7	10,4	10,6	10,4	10,5	9,8	9,9	
N ₂	p	11,2	11,5	11,7	12,0	11,8	11,3	11,7	11,9	11,8	11,7	12,0	11,9	11,5	8,0g
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	c	11,2	11,2	11,5	11,5	11,8	11,4	11,7	11,8	11,8	11,6	11,8	11,7	12,1	
N ₃	p	10,7	11,2	11,3	10,8	10,7	10,7	9,9	10,2	9,9	9,8	9,5	8,8	8,7	4,5g
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	c	11,1	11,2	11,1	10,6	10,6	10,4	9,9	10,1	9,8	9,7	9,3	8,8	8,2	
N ₄	p	9,2	10,4	10,0	10,8	10,8	10,9	10,7	10,5	10,8	10,4	10,4	10,3	0,8	10,0g
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	c	9,1	10,5	10,7	10,8	10,9	11,0	10,5	10,6	10,5	10,4	10,3	10,1	9,7	
N ₅	p	10,2	10,5	10,7	10,3	10,4	10,3	9,7	9,9	10,3	9,4	9,3	8,8	8,8	6,0g
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	c	10,4	10,5	10,6	10,0	10,1	10,3	9,8	10,0	9,6	8,9	9,9	8,6	8,4	

Tabelle 5b

(Normalleber unter Insulininfusion)

Differenzen der Glukosekonzentration zwischen portalem (p) und cavalem (c) Teil des Perfusionsmediums. Die Glukosekonzentrationen wurden zu gleichen Zeitpunkten in dem zur Leber führenden und in dem von der Leber ausfließenden Perfusionsmedium bestimmt.

Zeit (Min.)		0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180	Leber- gesamt- gewicht
N _{J1}	p	10,7	11,2	11,3	10,8	10,7	10,7	9,9	10,2	9,9	9,8	9,4	8,8	8,7	8,3	5,5g
	c	11,1	11,2	11,1	10,6	10,7	10,4	9,9	10,1	9,8	9,7	9,3	8,8	8,8	8,2	
N _{J2}	p	11,7	13,0	12,4	12,5	12,3	12,1	12,4	12,4	11,9	12,2	11,7	11,4	11,3	11,3	5,9g
	c	11,9	12,6	12,2	12,3	12,3	12,1	11,9	12,0	11,7	11,7	11,7	11,3	11,2	11,1	
N _{J3}	p	11,2	11,4	11,6	11,4	10,9	11,1	11,8	11,0	10,9	10,4	10,5	10,4	10,7	10,5	6,0g
	c	11,4	11,3	11,2	11,1	10,9	10,8	10,6	10,5	10,5	10,4	10,2	10,3	10,2	10,2	

Tabelle 6

Nettoaufnahme bzw. Nettoabgabe der Glukose durch die diabetische Leber in $\mu\text{M}/10\text{g Leber}/\text{Min.}$
(Die Werte ergeben sich aus den Daten der Tabelle 6a und 6b)

Zeit Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180
D ₁	+5,0	+15,7	+3,5	+0,0	+15,0	+0,0	+17,4	+15,4	+4,7	+0,0	+4,0	+0,0	+0,0	+4,9
D ₂	-10,1	-2,1	-4,4	-4,3	-8,6	+0,0	+6,6	-6,9	-4,5	+2,2	-4,2	-2,1	+0,0	-6,2
D ₃	-9,5	+0,0	+12,8	-8,7	+2,8	+0,0	+11,3	-10,6	+2,6	+2,6	-2,5	-5,2	-2,5	+7,3
Mittel- wert	-4,9	+4,5	+4,0	-4,3	+3,1	+0,0	+11,8	-0,7	+0,9	+1,6	-0,9	-2,4	-0,8	+2,0

Nettoaufnahme bzw. Nettoabgabe der Glukose durch die diabetische Leber unter Insulin-infusion
in $\mu\text{M}/10\text{g Leber}/\text{Min.}$

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180
D _{J1}	-6,5	+18,3	+15,4	+0,0	+11,9	-18,6	-5,9	-17,0	+5,7	+5,5	+0,0	-5,5	+5,5	
D _{J2}	-57,2	-7,8	+0,0	+29,7	+9,7	+21,2	+32,4	+10,9	+44,5	+21,2	-22,5	+0,0	+10,9	+44,3
D _{J3}	+4,7	+19,4	+34,6	+6,0	+30,2	-6,0	+6,4	+32,4	+13,2	+6,6	+6,4	+12,4	+0,0	
D _{J4}	-45,8	-16,6	-84,0	+0,0	-20,9	-11,2	+10,9	-11,2	+0,0	-110,5	-11,4	-24,2	+12,1	-23,3
Mittel- wert	-26,2	-3,3	-8,5	+8,9	+7,7	-6,1	+21,6	+2,5	+15,0	-17,6	-5,4	-7,7	+7,5	+6,6

Tabelle 6a

(Diabetische Leber)

Differenzen der Glukosekonzentration zwischen portalem (p) und cavalem (c) Teil des Perfusionsmediums. Die Glukosekonzentrationen wurden zu gleichen Zeitpunkten in dem zur Leber fließenden und in dem aus der Leber ausfließenden Perfusionsmedium bestimmt.

Zeit (Min.)		0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180	Leber- gesamt- gewicht
D ₁	p	10,9	11,6	11,3	11,0	11,6	11,7	11,5	11,9	11,2	11,5	11,6	11,8	12,0	11,8	8,0g
	c	10,7	11,1	11,2	11,0	11,2	11,7	11,2	11,5	11,1	11,6	11,5	11,8	12,0	11,7	
D ₂	p	11,6	12,5	12,1	12,7	12,4	12,8	12,8	12,8	13,1	13,4	13,3	13,1	13,1	12,7	8,3g
	c	12,1	12,6	12,3	12,9	12,8	12,8	12,5	13,1	13,3	13,3	13,5	13,2	13,1	13,0	
D ₃	p	10,3	10,2	10,7	10,2	10,8	10,7	11,1	10,3	10,9	10,2	10,5	10,8	10,8	10,7	7,5g
	c	10,6	10,2	10,3	10,5	10,7	10,7	10,5	10,7	10,8	10,1	10,6	11,0	10,9	10,4	

Tabelle 6b

(Diabetische Leber unter Insulininfusion)

Differenzen der Glukosekonzentration zwischen portalem (p) und cavalem (c) Teil des Perfusionsmediums. Die Glukosekonzentrationen wurden zu gleichen Zeitpunkten in den zur Leber führenden und in den aus der Leber ausfließenden Perfusionsmedium bestimmt.

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180	Leber- gesamt- gewicht
p	10,4	11,1	11,0	10,9	11,3	10,9		10,9	11,1	11,3	11,0	11,1	10,7	10,9	7,5g
D _{J1}	c	10,6	10,7	10,7	10,9	11,1	11,4		11,0	11,4	11,2	10,9	11,1	10,8	10,8
p	10,1	11,3	11,5	11,8	11,8	11,7	11,8	11,9	11,9	12,0	11,7	11,7	11,6	12,1	5,2g
D _{J2}	c	11,1	11,4	11,5	11,5	11,7	11,5	11,8	11,5	11,8	11,9	11,7	11,5	11,7	
p	10,5	12,0	12,2	11,8	12,4	12,1	12,3	12,2	12,6	12,8	12,3	13,2	13,0	12,8	7,0g
D _{J3}	c	11,4	11,6	11,7	11,9	12,2	12,1	12,1	12,1	12,6	12,6	13,3	12,8	12,8	
p	11,8	12,8	13,2	13,8	13,9	14,2	14,2	14,3	14,3	13,8	14,3	14,3	14,7	14,1	5,8g
D _{J4}	c	12,7	13,1	14,2	13,8	14,1	14,3	14,1	14,4	14,3	14,8	14,4	14,5	14,6	14,3

Tabelle 7

Glykogeengehalt der perfundierten Leber zu Beginn und am Ende des Versuches (%Feuchtgewicht).

Normalleber		Normalleber mit Insulin		Diabet. Leber		Diabet. Leber mit Insulin			
Zeit (Min.	0	180	0	180	0	180	0	180	
N ₁			N _{J1} 0,110	0,066	D ₁ 0,045	0,232	D _{J1} 0,130	0,202	
N ₂	0,044	0,170	N _{J2} 0,033	0,197	D ₂ 0,270	1,730	D _{J2} 0,016	0,165	
N ₃	0,147	0,302	N _{J3} 0,054	0,568	D ₃ 0,063	0,807	D _{J3} 0,075	0,370	
N ₄	0,102	0,255	N _{J4} 0,053	0,069	D ₄ 1,090	1,500	D _{J4} 0,343	0,394	
N ₅	0,029	0,027	N _{J5} 0,088	0,850	D ₅ 0,205	0,588	D _{J5} 1,360	0,110	
N ₆	0,035	0,137			D ₆ 1,100	1,740			
Mittel-					D ₇ 0,428	0,600			
wert		0,071	0,178	0,067	0,350	0,434	1,004	0,385	0,248
Standard-									
abweichung		+ 0,051	+ 0,106	+ 0,034	+ 0,340	+ 0,417	+ 0,577	+ 0,589	+ 0,127

Tabelle 8

Änderung der Laktatkonzentration im Perfusionsmedium in $\mu\text{M}/\text{ml}$

Normalleber mit Insulin

Zeit (Min.)	0	30	60	100	140	180	0	30	60	100	140	180
N ₁	0,667	0,277	0,550	0,396	0,472	0,605 N _{J1}	0,482	0,155	0,418	0,906	1,240	1,560
N ₂	0,775	0,465	0,550	0,315	0,134	0,322 N _{J2}	0,396	0,288	0,346	0,461	0,785	1,025
N ₃	0,730	0,581	0,711	0,860	0,871	0,954 N _{J2}	0,569	0,400	0,451	0,165	0,440	0,779
N ₄	0,598	0,661	0,138	0,574	0,772	0,756 N _{J3}	0,615	0,659	0,550	0,565	1,500	2,100
N ₅	0,970	0,785	0,863	1,132	1,285	1,075 N _{J4}	0,354	0,295	0,240	0,060	0,275	0,895
N ₆	0,389	0,263		1,099	1,740	2,025 J ₅						

Mittel-

wert	0,686	0,493	0,503	0,782	0,984	1,027	0,483	0,359	0,401	0,431	0,849	1,272
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Standard

ab- +0,193	+0,210	+0,279	+0,342	+0,584	+0,593	+0,112	+0,189	+0,116	+0,336	+0,519	+0,551
------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

weichung

Tabelle 10

Änderung der Pyruvatkonzentration im Perfusionsmedium im $\mu\text{M}/\text{ml}$

		Normalleber						Normalleber mit Insulin						
Zeit														
(Min.)		0	30	60	100	140	180	0	30	60	100	140	180	
N ₁		0,042	0,039	0,050	0,048	0,083	0,073	N _{J1}	0,044	0,042	0,084	0,214	0,263	0,257
N ₂		0,100	0,077	0,076	0,084	0,087	0,138	N _{J2}	0,029	0,021	0,036	0,069		0,149
N ₃		0,054	0,046	0,080	0,168	0,194	0,193	N _{J3}	0,056	0,035	0,044	0,047	0,119	0,141
N ₄		0,037	0,021	0,042	0,072	0,150	0,167	N _{J4}	0,056	0,048	0,040	0,106	0,127	0,262
N ₅		0,050	0,043	0,144	0,149	0,133	0,139	N _{J5}	0,023	0,022	0,018	0,033	0,087	0,138
N ₆		0,030	0,026		0,072	0,124	0,210							

Mittel-

wert	0,052	0,042	0,078	0,099	0,129	0,155	0,042	0,034	0,044	0,094	0,149	0,189
------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Standard-

ab- weichung	$\pm 0,025$	$\pm 0,016$	$\pm 0,040$	$\pm 0,048$	$\pm 0,041$	$\pm 0,049$	$\pm 0,015$	$\pm 0,011$	$\pm 0,025$	$\pm 0,072$	$\pm 0,079$	$\pm 0,064$
-----------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Tabelle 14

Änderung der Kaliumkonzentration im Perfusionsmedium in mVal/l berechnet auf 10g Leber-Feuchtwicht
(Die Ausgangswerte wurden gleich Null gesetzt)

Normalleber										Normalleber mit Insulin									
Zeit (Min.)	0	20	40	70	100	140	180		0	20	40	70	100	140	180				
N ₁	0	+0,65	+1,21	+1,75	+2,34	+3,50	+4,25	N _{J1}	0	+0,31	+0,22	+0,89	+1,80	+2,33	+3,07				
N ₂	0	+0,18	+0,38	+1,00	+1,40	+2,45	+2,71	N _{J2}	0	+0,15	+0,25	+0,34	+1,10	+1,15	+1,56				
N ₃	0	+0,46	+1,11	+1,34	+2,20	+2,59	+3,89	N _{J3}	0	+0,08	+0,10	+0,47	+1,15	+1,58	+2,39				
N ₄	0	+0,13	+0,39	+0,85	+1,18	+1,84	+2,90	N _{J4}	0	+0,33	+0,83	+1,25	+1,83	+3,17	+3,25				
N ₅	0	+0,21	+0,37	+0,59	+1,17	+2,21	+2,83	N _{J5}	0	+0,13	+0,13	+0,63	+1,00	+1,25	+1,26				
N ₆	0	+0,96	+1,04	+1,29	+1,75	+2,85	+2,87	N _{J6}	0	+0,00	+1,07	+1,38	+1,84	+2,92	+4,16				
Mittel-																			
wert	0	+0,43	+0,75	+1,15	+1,67	+2,57	+3,24		0	+0,17	+0,43	+0,83	+1,45	+2,07	+2,67				
Standard-																			
abweichung		+0,37	+0,41	+0,42	+0,51	+0,57	+0,65		+0,41	+0,41	+0,41	+0,42	+0,41	+0,88	+1,01				

Tabelle 14a

Verhalten der Kaliumkonzentration im Perfusionsmedium während der 180 Minuten Perfusion
(mVal./l)

Normalleber mit Insulin

Normalleber

Zeit

(Min.)	0	20	40	70	100	140	180	0	20	40	70	100	140	180	
N ₁	3,70	4,22	4,67	5,10	5,57	6,50	7,10	N _{J1}	3,33	3,50	3,45	3,82	4,32	4,61	5,02
N ₂	3,00	3,12	3,25	3,65	3,91	4,59	4,76	N _{J2}	3,20	3,29	3,35	3,40	3,85	3,88	4,12
N ₃	3,00	3,25	3,60	3,77	4,20	4,40	5,10	N _{J3}	3,05	3,10	3,11	3,33	3,80	4,00	4,48
N ₄	3,10	3,20	3,40	3,75	4,00	4,50	5,20	N _{J4}	3,00	3,20	3,50	3,75	4,10	4,90	4,95
N ₅	3,35	3,55	3,70	3,90	4,45	5,40	6,10	N _{J5}	3,10	3,20	3,20	3,60	3,90	4,10	4,40
N ₆	3,12	3,55	3,59	3,70	3,91	4,40	4,41	N _{J6}	3,50	3,50	4,20	4,40	4,70	5,40	6,20

Mittel-

wert 3,21 3,48 3,70 3,98 4,34 4,97 5,45 3,19 3,30 3,47 3,72 4,11 4,48 4,86

Tabelle 15

Änderung der Kaliumkonzentration im Perfusionsmedium in mVal/l berechnet auf 10g Leber-Feuchtgewicht.

(Die Ausgangswerte wurden gleich Null gesetzt.)

Diabet. Leber mit Insulin																
Zeit																
(Min.)		0	20	40	70	100	140	180	0	20	40	70	100	140	180	
D ₁	0	+0,01	+0,14	+0,63	+0,87			+2,19	D _{J1}	0	+0,43	+0,50	+0,53	+1,08	+1,72	+2,13
D ₂	0	+0,25	+0,42	+0,76	+2,50			+7,03	D _{J2}	0	+0,24	+0,88	+1,42	+1,84	+2,74	+3,16
D ₃	0	+0,34	+0,51	+1,14	+1,59		+2,59	+3,64	D _{J3}	0	+0,04	+0,33	+0,64	+0,95	+1,55	+1,88
D ₄	0	+0,10	+0,60	+1,20	+1,80		+3,00	+3,40	D _{J4}	0	+0,02	+0,98	+1,02	+1,71	+2,71	+2,73
D ₅	0	+0,05	+0,12	+0,83	+0,64		+0,65	+1,33	D _{J5}	0	+0,29	+1,27	+1,96	+3,27	+3,38	+3,67
D ₆	0	+0,43	+1,36	+1,98	+2,10		+2,59	+2,72								
D ₇	0	+0,11	+0,28	+0,50	+0,50		+0,89	+1,28								
D ₈	0	+0,30	+0,43	+0,55	+0,16		+0,92	+1,57								
D ₉	0	+0,85	+0,97	+1,31	+1,42		+2,12	+3,10								
D ₁₀	0	+0,36	+1,43	+1,80	+2,79		+3,57	+4,07								
Mittel-																
wert	0	+0,27	+0,62	+1,17	+1,48		+1,95	+3,02	0	+0,20	+0,79	+1,11	+1,77	+2,42	+2,71	
Standard-																
ab-	0	+0,25	+0,47	+0,52	+0,82		+1,10	+1,71	0	+0,17	+0,38	+0,59	+0,92	+0,76	+0,73	
weichung																

Tabelle 15a

Verhalten der Kaliumkonzentration im Perfusionsmedium während der 180 Minuten Perfusion (mVal/l)

		Diabet. Leber						Diabet. Leber mit Insulin								
Zeit	(Min.)	0	20	40	70	100	140	180		0	20	40	70	100	140	180
D ₁		3,47	3,48	3,58	3,97	4,19		5,22	D _{J1}	2,85	3,15	3,20	3,22	3,61	4,05	4,34
D ₂		3,35	3,50	3,60	3,80	4,80		7,50	D _{J2}	2,93	3,11	3,59	3,99	4,31	4,98	5,30
D ₃		3,70	3,98	4,12	4,65	5,02		5,85	D _{J3}	3,22	3,24	3,40	3,58	3,75	4,09	4,27
D ₄		3,30	3,35	3,60	3,90	4,20		4,80	D _{J4}	2,59	2,60	3,10	3,12	3,48	4,00	4,01
D ₅		3,31	3,35	3,40	3,93	3,79		3,80	D _{J5}	3,41	3,63	4,38	4,80	5,80	5,98	6,20
D ₆		3,30	3,65	4,40	4,90	5,00		5,40								
D ₇		3,05	3,15	3,30	3,50	3,50		3,85								
D ₈		3,10	3,35	3,45	3,55	3,60		3,85								
D ₉		3,65	4,40	4,50	4,80	4,90		5,60								
D ₁₀		3,10	3,35	4,10	4,45	5,05		5,60								
Mittel-																
wert		3,33	3,56	3,80	4,14	4,40	4,69	5,51		3,00	3,15	3,53	3,74	4,19	4,62	4,82

Tabelle 16

Gallebildung der isoliert durchströmten Rattenleber in ml/180 Min.
(Die Werte sind auf 10g Leber-Feuchtgewicht berechnet).

Normalleber	Normalleber mit Insulin	Diabet. Leber	Diabet. Leber mit Insulin
N ₁ 1,18	N _{J1} 1,81	D ₁ 1,25	D _{J1} 1,28
N ₂ 0,77	N _{J2} 0,85	D ₂ 2,69	D _{J2} 1,07
N ₃ 1,00	N _{J3} 1,56	D ₃ 2,50	D _{J3} 1,78
N ₄ 0,85	N _{J4} 2,31	D ₄ 1,46	D _{J4} 2,11
N ₅ 1,44	N _{J5} 3,33	D ₅ 1,23	D _{J5} 1,30
N ₆ 2,00		D ₆ 1,00	
		D ₇ 1,04	
		D ₈ 1,59	
		D ₉ 1,00	
Mittelwert	1,27	1,41	1,51
Standardabweichung	+0,46	+0,47	+0,43

Tabelle 17

Durchfluss durch die isoliert perfundierte Leber in ml/min. berechnet auf 10g Leber-Feuchtgewicht.

Normalleber

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180
N ₁	10,0	14,3	15,8	17,0	17,0	17,6	19,6	17,6	17,6	17,6	18,7	17,6	18,0	17,6
N ₂	30,6	30,1	30,6	30,1	30,6	31,7	31,7	32,3	30,6	30,6	30,1	29,6	28,7	26,1
N ₃	24,3	30,8	42,1	42,1	48,6	46,8	52,5	55,0	50,5	48,6	46,8	48,6	43,5	42,1
N ₄	15,7	24,3	16,5	25,5	27,5	37,3	35,2	34,0	32,8	31,0	30,8	29,2	27,5	26,9
N ₅	29,7	31,8	47,5	52,0	53,3	53,3	54,7	52,0	53,3	53,3	53,3	50,8	49,7	48,5

Mittel-

wert	22,1	26,3	30,5	33,3	35,4	37,3	38,7	38,2	37,0	36,2	35,9	35,2	33,5	32,2
------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Standard-

abweichung	+8,9	+7,3	+14,5	+14,3	+15,2	+16,3	+14,8	+15,8	+14,8	+14,6	+13,9	+14,2	+11,9	+12,7
------------	------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Normalleber mit Insulin

N _{J1}	28,1	30,8	32,3	31,7	34,2	34,9	33,0	31,7	31,7	31,7	31,7	31,7	31,7	31,7
N _{J2}	32,0	33,9	38,6	39,6	38,6	39,6	40,7	37,9	37,0	38,6	38,6	37,9	37,3	37,0
N _{J3}	20,7	21,6	26,6	34,1	37,2	37,2	40,0	40,0	39,0	39,0	36,3	35,2	36,3	35,2
N _{J4}	27,1	16,0	16,4	32,0	35,5	41,0	41,0	42,2	43,2	42,2	43,2	40,0	36,4	32,0
N _{J5}	21,4	31,4	36,0	39,9	39,9	41,1	41,1	39,9	39,9	39,9	39,9	41,1	38,9	38,9
N _{J6}	17,1	21,8	22,7	19,7	19,7	22,4	27,9	31,4	32,1	29,6	28,9	26,9	25,9	24,6

Mittelwert

	24,4	25,9	28,8	32,8	34,2	36,0	37,3	37,2	37,2	36,8	36,4	35,5	34,5	33,2
--	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Standardabweichung

	+5,5	+7,1	+8,4	+7,4	+7,4	+7,0	+5,5	+4,6	+4,5	+5,0	+5,1	+5,4	+4,8	+5,1
--	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Tabelle 18

Durchfluss durch die isoliert perfundierte Leber in ml/Min. berechnet auf 10g Leber-Feuchtgewicht
Diabet. Leber

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180
D ₁	20,0	25,0	27,2	27,2	30,0	27,2	29,0	30,9	36,0	34,6	30,9	36,0	36,0	37,5
D ₂	23,2	21,4	22,9	24,2	26,2	27,6	29,6	29,1	29,6	29,6	28,6	27,1	26,2	25,1
D ₃	16,8	17,3	19,3	18,8	18,0	18,0	18,4	19,3	19,7	18,4	18,4	17,7	16,8	17,2
D ₄	33,8	26,7	32,6	37,6	45,7	54,7	54,7	64,0	60,0	54,7	58,2	58,2	58,2	58,2
D ₅	23,7	24,1	24,1	21,7	21,7	21,3	21,3	20,0	20,0	20,0	19,4	19,4	19,1	18,3
D ₆	15,8			15,8			19,8			22,4	23,7	23,7		20,1
D ₇	16,4	13,0	18,7	19,7	20,9	20,9	20,9	20,9	21,3	20,5	20,5	20,9	20,5	19,4
D ₈	21,6	28,5	34,4	35,4	39,0	39,0	40,4	39,0	39,0	39,0	39,0	30,9	37,8	37,8
D ₉	20,2			21,4			24,2			24,4	24,9	24,4		23,3
D ₁₀	25,4			31,9			37,0			37,0	38,1	39,2		39,2

Mittel-

wert 21,7 22,9 27,2 25,3 30,4 33,9 29,5 36,8 37,2 30,0 30,1 30,5 35,7 29,6

Standard-
ab- $\pm 5,4$ $\pm 6,1$ $\pm 7,5$ $\pm 7,4$ $\pm 10,2$ $\pm 13,3$ $\pm 11,6$ $\pm 16,5$ $\pm 14,4$ $\pm 11,4$ $\pm 12,3$ $\pm 12,4$ $\pm 11,6$ $\pm 13,2$
weichung

Diabet. Leber mit Insulin

Zeit (Min.)	0	10	20	30	40	50	60	70	80	100	120	140	160	180
D _{J1}	33,4	33,4	40,3	42,8	42,8	42,8	45,7	45,7	45,7	47,3	47,3	45,7	44,2	42,8
D _{J2}	24,3	34,6	38,6	41,2	44,2	42,7	45,7	45,7	42,7	44,2	42,7	44,2	42,7	42,7
D _{J3}	26,0	29,5	31,1	32,3	38,0	41,8	42,8	46,3	49,0	47,6	45,2	42,8	41,8	38,0
D _{J4}	29,8	41,0	47,3	51,2	56,0	56,0	57,7	57,7	56,0	59,4	57,7	57,7	57,7	57,7
D _{J5}	25,3			34,2			34,2			32,4	32,4	30,1		30,1

Mittel-

wert 29,4 34,6 39,3 41,9 44,1 45,8 47,5 48,8 48,8 48,8 48,4 47,6 46,6 45,3

Standard-

ab- $\pm 3,7$ $\pm 4,7$ $\pm 6,6$ $\pm 7,7$ $\pm 5,4$ $\pm 6,8$ $\pm 8,3$ $\pm 5,9$ $\pm 6,5$ $\pm 9,3$ $\pm 10,6$ $\pm 10,6$ $\pm 7,4$ $\pm 10,6$
weichung

Herrn Prof.Dr.W.Creutzfeldt danke ich für die
Überlassung des umfassenden Themas und seine
beratende Führung.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr.H.-D.Söling
für die lebendige Anleitung und seinen sachlichen
Rat meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Am 29. Oktober 1938 wurde ich als Sohn des Chirurgen Dr. med. Ernst Dräger und seiner Ehefrau Klare, geborene Eisele, in München geboren.

Von 1944 bis 1948 besuchte ich die Volksschule in Radolfzell und wechselte danach auf das humanistische Gymnasium der Maristenschulbrüder in Mindelheim/Bayern über.

Von 1954 an besuchte ich das Heinrich-Suso-Gymnasium in Konstanz und legte dort im Jahre 1958 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1958 begann ich an der Albert-Ludwig-Universität Freiburg/Breisgau das Medizinstudium. Im November 1963 habe ich das Medizinstudium mit dem Staatsexamen in Freiburg abgeschlossen.

